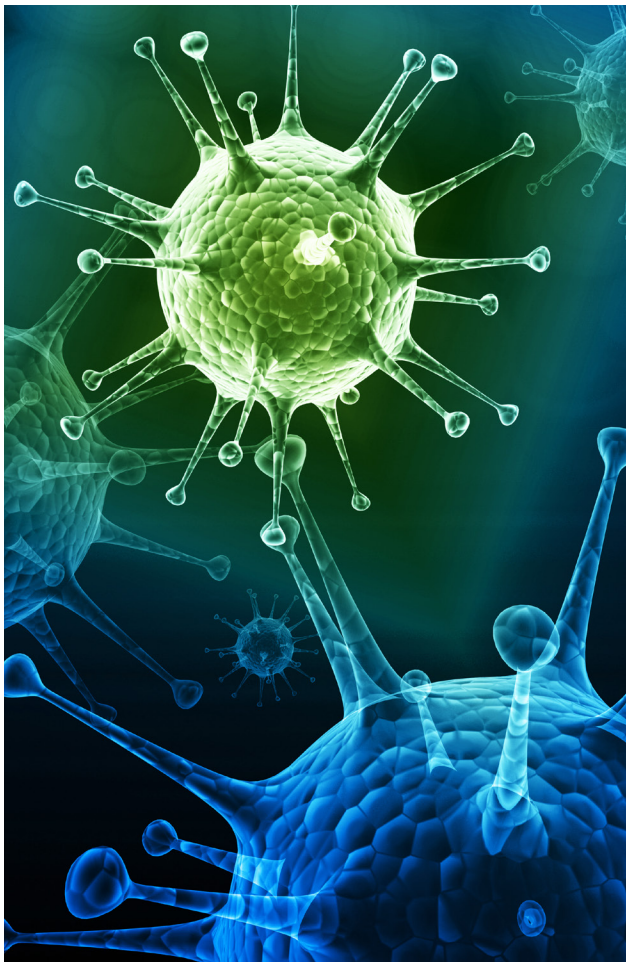


# RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

## MISE À JOUR SUR LES VACCINS



### Avis

Résumé de l'énoncé sur les  
vaccins antigrippaux 2018-2019  
du Comité consultatif national  
de l'immunisation

138

### Aperçu

Est-ce que la monographie du  
produit a des conséquences  
sur l'ordonnance de vaccins  
pendant la grossesse?

150

### Commentaire

Perspectives sur le vaccin contre  
la fièvre de Lassa

155



# RMTC

## RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est un journal scientifique bilingue révisé par les pairs et en accès libre en ligne publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit de l'information opportune et pratique sur les maladies infectieuses aux cliniciens, aux professionnels de la santé publique et aux responsables des politiques qui éclaire les politiques, le développement des programmes et les pratiques.

Le comité de rédaction du RMTC est composé de 12 membres situés au Canada, aux États-Unis, en Union européenne et en Australie. Les membres du conseil sont des experts reconnus dans le monde entier et actifs dans les domaines des maladies infectieuses, de la santé publique et de la recherche clinique. Ils se rencontrent quatre fois par année et fournissent des avis et des conseils à la rédactrice scientifique en chef du RMTC.

### Bureau de la rédaction

#### Rédactrice scientifique en chef

Patricia Huston, M.D., M.S.P.

#### Gestionnaire de la rédaction

I/Wendy Patterson

#### Responsable de la production

I/Jacob Amar

#### Assistant à la rédaction

Laura Rojas Higuera

### Photo courtoisie

Cette photo de Shutterstock est une illustration tridimensionnelle du virus de la grippe sur fond numérique. (<https://www.shutterstock.com/image-illustration/digital-illustration-flu-virus-3d-on-87645001?src=IAU400-GfCHdRHDWnbBYLQ-1-21>).

### Contactez-le bureau de la rédaction

[phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca](mailto:phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca)  
613-301-9930

### Membre du comité de rédaction du RMTC

Heather Deehan, infirmière autorisée,  
B. Sc, MHSc  
Centre du vaccin, Division des  
approvisionnements UNICEF  
Copenhagen, Danemark

Michel Deilgat, C.D., M.D., M.A.P.,  
CCPE  
Centre des maladies infectieuses  
d'origine alimentaire,  
environnementale et zoonotique  
Agence de la santé publique du  
Canada

Sarah Funnell, M.D., CCMF  
Résidente, Santé publique et  
médecine préventive  
Université d'Ottawa

Jacqueline J Gindler, M.D.  
Centre de prévention et de contrôle  
des maladies  
Atlanta, États-Unis

Judy Greig, R.N., B. Sc., M. Sc.  
Laboratoire de lutte contre les  
zoonoses d'origine alimentaire  
Agence de la santé publique du  
Canada

Richard Heller, B.M. B.C., M.D., FRCP  
Universités de Manchester,  
Royaume-Uni et Newcastle, Australie

Rahul Jain, M.D., CCMF, MScCH  
Department of Family and Community  
Medicine (département de médecine  
familiale et communautaire)  
l'Université de Toronto et le  
Sunnybrook Health Sciences Centre

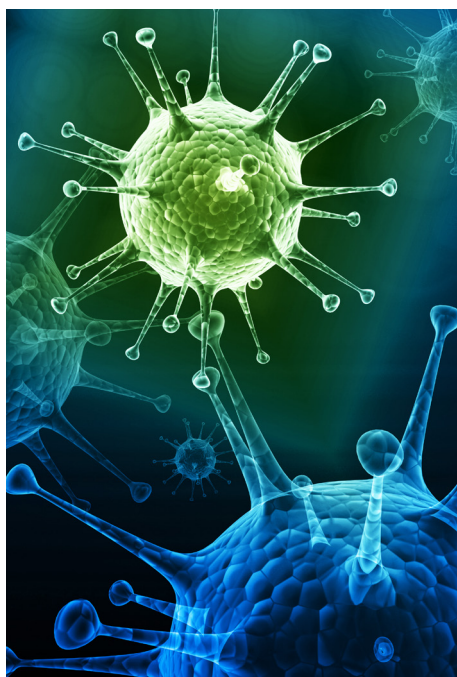
Robert Pless, M.D., M. Sc.  
Direction des produits biologiques  
et des thérapies génétiques, Santé  
Canada

Caroline Quach, M.D., M. Sc, FRCPC,  
FSHEA  
Microbiologiste-infectiologue  
pédiatrique, Centre hospitalier  
universitaire Sainte-Justine et  
Université de Montréal

Ryan Regier, B.A., MBSI  
Bureau du conseiller scientifique  
principal  
Agence de la santé publique du  
Canada

Rob Stirling, M.D., M. Sc., MHSc.,  
FRCPC  
Centre de l'immunisation et des  
maladies respiratoires infectieuses  
Agence de la santé publique du  
Canada

Jun Wu, Ph.D.  
Centre de la lutte contre les maladies  
transmissibles et les infections  
Agence de la santé publique du  
Canada



# MISE À JOUR SUR LES VACCINS

## TABLE DES MATIÈRES

### DÉCLARATION DU COMITÉ CONSULTATIF

Résumé de la Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2018-2019 du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) 138  
*Vaudry W, Zhao L, Stirling R au nom du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI)*

### EXAMEN

Résumé de l'examen de la littérature du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur l'efficacité comparée des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées 145  
*Gemmill I, Young K au nom du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI)*

### ÉTUDE QUALITATIVE

Les fournisseurs de soins de santé font-ils confiance aux renseignements contenus dans les monographies de produit relativement à l'utilisation des vaccins chez les femmes enceintes? Une étude qualitative 150  
*KA Top, C Arkell, JE Graham, H Scott, SA McNeil, J Mannerfeldt, NE MacDonald*

### COMMENTAIRE

Essais précliniques sur un vaccin contre la fièvre de Lassa 155  
*L Banadyga, DR Stein, X Qiu, D Safronetz*

### ACTUALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Revue systématique des stratégies pour augmenter le taux de vaccination pendant la grossesse dans les pays à revenu élevé 165

Faisabilité sur le plan biologique et importance du vaccin contre la gonorrhée en matière de santé publique à l'échelle mondiale 165

### AVIS ACTUALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Premier cas détecté au Canada d'une infection par le virus Mayaro contractée à l'étranger 166



# Résumé de la Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2018-2019 du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

W Vaudry<sup>1,2</sup>, L Zhao<sup>3</sup>, R Stirling<sup>3</sup> au nom du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI)\*

## Résumé

**Contexte :** Compte tenu de la variété de vaccins antigrippaux approuvés au Canada, de nouvelles données probantes sur la grippe et les vaccins ne cessent de s'accumuler. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) formule des recommandations chaque année sur les vaccins antigrippaux saisonniers auprès de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

**Objectif :** Résumer les recommandations formulées par le CCNI sur l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers pour la saison grippale de 2018-2019 à la lumière des deux études suivantes menées par le CCNI : 1) le risque de complications grippales graves chez les enfants et les adultes présentant des troubles neurologiques et du développement neurologique; 2) l'efficacité des vaccins antigrippaux inactivés avec adjuvant à forte dose chez les personnes de 65 ans et plus.

**Méthodologie :** Afin d'aborder ces deux questions, le Groupe de travail sur l'influenza du CCNI a mis au point une stratégie de recherche prédéfinie permettant de répertorier toutes les études admissibles, d'en évaluer la qualité, de résumer et d'en analyser les conclusions, de formuler des recommandations et d'évaluer la qualité des données probantes qui les étayaient. À la lumière des données probantes examinées, des recommandations ont ensuite été étudiées, puis approuvées par le CCNI.

**Résultats :** Le CCNI a conclu à l'existence de données probantes suffisantes pour recommander que les enfants et les adultes présentant des troubles neurologiques et du développement neurologique soient considérés comme des groupes pour lesquels la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée (données probantes de catégorie B). Sur le plan programmatique, il recommande l'utilisation de l'un des quatre vaccins antigrippaux offerts pour les adultes de 65 ans et plus. Sur le même plan, les données probantes sont toutefois insuffisantes pour formuler une recommandation comparée sur l'utilisation de ces vaccins (catégorie I). Sur le plan individuel, il recommande l'utilisation d'un vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) à forte dose plutôt qu'un VTI à dose normale pour les personnes de 65 ans et plus (catégorie A). Les données probantes sont encore une fois insuffisantes pour formuler des recommandations comparées sur l'utilisation d'un VTI contenant l'adjuvant MF59 et d'un vaccin antigrippal quadrivalent inactivé plutôt qu'un VTI à dose normale (catégorie I).

**Conclusion :** Le CCNI continue de recommander la vaccination annuelle antigrippale pour tous les Canadiens de 6 mois et plus, en particulier pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, pour celles susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, pour les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels et pour celles qui sont en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.

**Citation proposée :** Vaudry W, Zhao L, Stirling R au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Résumé de la Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2018-2019 du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(6):138-44. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i06a01f>

**Mots-clés :** Comité consultatif national de l'immunisation, grippe, vaccin

## Introduction

La grippe et la pneumonie comptent parmi les 10 principales causes de décès au Canada (1). Bien que la charge du virus grippal varie d'année en année, on estime que, dans une année donnée, il y a en moyenne 12 200 hospitalisations (2) et environ

3 500 décès (3) liés à la grippe. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) formule des recommandations annuelles sur les vaccins antigrippaux saisonniers auprès de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

## Affiliations

<sup>1</sup> Présidente sortante du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

<sup>2</sup> Département de pédiatrie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)

<sup>3</sup> Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

\*Correspondance : [phac.naci-ccni.aspc@canada.ca](mailto:phac.naci-ccni.aspc@canada.ca)





Pour la saison grippale de 2018-2019, le CCNI a formulé des recommandations sur l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers à la lumière de deux études menées par le CCNI : 1) le risque de graves complications grippales chez les enfants et les adultes présentant des troubles neurologiques et du développement neurologique; 2) l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux inactivés à forte dose et contenant l'adjuvant chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Les détails complets se trouvent dans la *Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2018-2019* (4) et dans des publications connexes. Cet article a pour objet de résumer la déclaration annuelle ci-dessus sur la grippe saisonnière.

## Méthodologie

Dans le cadre de l'élaboration de la *Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2018-2019*, le Groupe de travail sur l'influenza s'est conformé au processus du CCNI qui repose sur des données probantes pour l'élaboration de ses recommandations. Le Groupe de travail a répertorié et examiné les données probantes de deux revues de la littérature et, après les avoir passées en revue et analysées, a formulé ses recommandations (5). Le CCNI a procédé à une évaluation critique des données probantes existantes et a approuvé les recommandations formulées à cet égard.

## Troubles neurologiques ou du développement neurologique

Compte tenu des ressources et du temps restreints pour le faire, l'examen des données probantes s'est appuyé sur une méthode d'examen rapide suivant laquelle les éléments constitutifs d'un processus d'examen systématique complet ont été modifiés sans en altérer la rigueur et la transparence. Les troubles neurologiques ou du développement neurologique ont été définis comme des troubles neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératifs et comme des troubles convulsifs (notamment, en ce qui concerne les enfants, comme des poussées fébriles et un retard de développement isolé), exception faite des migraines et des troubles psychiatriques exempts de troubles neurologiques.

Grâce à une stratégie de recherche prédéfinie, les études relatives au risque de complications grippales graves chez les enfants et les adultes présentant des troubles neurologiques et du développement neurologique ont été répertoriées dans les deux bases de données électroniques Medline et EMBASE, depuis leur création jusqu'au 25 octobre 2016. Après le retrait des doublons, un seul et même examinateur a sélectionné (par titre, résumé et article en texte intégral) les études extraites des recherches dans les bases de données pour en évaluer l'admissibilité. Une recherche bibliographique manuelle d'un sous-ensemble aléatoire d'études incluses a également été réalisée afin de répertorier d'autres publications pertinentes. L'un des examinateurs a extrait et saisi les données des articles admissibles dans un tableau de données probantes en mettant à l'essai un modèle d'abstraction de données. Ensuite, un deuxième examinateur a validé de façon indépendante les données saisies en résolvant tout désaccord ou écart par voie de discussion et de consensus. La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée de façon indépendante

par deux évaluateurs qui ont appliqué les critères relatifs à la conception définis par Harris *et al.* Ces critères ont été adoptés par le CCNI pour l'évaluation de la validité interne des études individuelles (6).

Une synthèse descriptive des données extraites a servi à en analyser les tendances globales, notamment les similitudes et les différences selon le groupe d'âge (enfants et adultes), le type de grippe (pandémique et saisonnière) et les résultats (présentation à l'urgence, hospitalisation, admission à l'unité de soins intensifs, insuffisance respiratoire, besoin de ventilation mécanique et décès).

## Efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux inactivés à forte dose et contenant l'adjuvant chez les adultes âgés de 65 ans et plus

À l'aide de stratégies de recherche distinctes, cinq bases de données électroniques (Medline, EMBASE, Global Health, ProQuest Public Health Database et Scopus) ont été consultées sur les vaccins antigrippaux Fluzone<sup>MD</sup> à forte dose (du 1<sup>er</sup> juin 2014 au 22 mars 2017) et Flud<sup>MD</sup> (du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 22 mars 2017). Ces stratégies ont été adaptées de l'examen du CCNI effectué antérieurement intitulé *Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus* (7). Ces mises à jour de la recherche documentaire ont été faites en appliquant un chevauchement d'au moins une année sur la dernière recherche documentaire sur l'efficacité de ces vaccins. Après le retrait des doublons, deux examinateurs indépendants ont sélectionné par titre, résumé et article en texte intégral les études extraites des bases de données pour en évaluer l'admissibilité. La recherche bibliographique manuelle des études incluses et de tous les articles obtenus de source indirecte répertoriés dans les bases de données ont permis de cumuler d'autres publications pertinentes. L'un des examinateurs a extrait et saisi les données des études admissibles dans un tableau de données probantes en mettant à l'essai un modèle d'abstraction de données. Un deuxième examinateur a validé de façon indépendante les données saisies en résolvant tout désaccord ou écart par voie de discussion et de consensus. La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée de façon indépendante par deux évaluateurs suivant les critères relatifs à la conception définis par Harris *et al.* Ces critères ont été adoptés par le CCNI pour l'évaluation de la validité interne des études individuelles (6).

Une synthèse descriptive des données extraites a servi à en analyser les tendances globales, notamment les résumés de l'orientation, de l'ampleur et de la signification statistique des estimations de l'effet fournies pour divers résultats de l'étude.

## Résultats

### Troubles neurologiques ou du développement neurologique

Les données probantes sur le risque de complications graves liées à la grippe chez les adultes et les enfants présentant des troubles neurologiques et du développement neurologique



proviennent surtout d'études descriptives (c.-à-d. des séries de cas). Celles-ci sont généralement considérées de moins bonne qualité (données probantes de niveau III). Par conséquent, leurs conclusions doivent être interprétées en gardant à l'esprit le risque accru de facteurs de confusion et de biais inhérents à ces types d'études. En outre, certaines études manquaient de clarté sur les états de santé qui peuvent être classés comme des troubles neurologiques et du développement neurologique. Une faible concordance entre les études sur les troubles particuliers étudiés a également été observée. Toutefois, l'ensemble des données probantes semble indiquer un fardeau relativement lourd de troubles neurologiques et du développement neurologique préexistant chez les adultes et les enfants atteints par une grave pandémie de grippe A(H1N1)pdm09 et des complications liées à la grippe saisonnière comme l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs et le décès. Parmi les personnes exposées à au moins l'un des facteurs de risque de complications liées à la grippe définis dans l'étude, 12 % à 17 % des adultes et 24 % à 26 % des enfants hospitalisés pour la grippe saisonnière ou pandémique présentaient des troubles neurologiques et du développement neurologique comme facteur de risque. De même, parmi les personnes exposées à au moins l'un des facteurs de risque de complications liées à la grippe définis dans l'étude, environ 18 % des adultes admis aux soins intensifs en raison de la pandémie de grippe et 40 % des enfants admis aux soins intensifs en raison de la grippe saisonnière ou pandémique présentaient des troubles neurologiques et du développement neurologique comme facteur de risque. Parmi les personnes exposées à au moins l'un des facteurs de risque de complications liées à la grippe définis dans l'étude, près de 25 % des adultes décédés après avoir été infectés par une pandémie de grippe et 58 % à 62 % des enfants décédés après avoir été infectés par une grippe saisonnière ou pandémique présentaient des troubles neurologiques et du développement neurologique comme facteur de risque.

Les données probantes concordantes qui ressortent de cet ensemble descriptif de données probantes semblent indiquer que des troubles neurologiques et du développement neurologique préexistants augmentent le risque de complications graves liées à la grippe. Par exemple, la présence de maladies neurologiques et de troubles convulsifs chez les enfants et de maladies neuromusculaires chez les adultes a été reconnue comme un facteur de risque statistiquement significatif d'hospitalisation liée à la grippe. Parmi les personnes hospitalisées pour une infection grippale, les troubles neurologiques et du développement neurologique ainsi que les maladies neuromusculaires chez les enfants et les troubles neurologiques et neurocognitifs chez les adultes ont été reconnus comme des facteurs de risque statistiquement significatifs pour l'admission aux soins intensifs. De même, chez les enfants hospitalisés pour une infection grippale, les troubles neurologiques ont été reconnus comme des facteurs de risque statistiquement significatifs de décès. Peu de données probantes ont été recueillies sur d'autres complications graves liées à la grippe chez cette population comme la présentation à l'urgence, l'insuffisance respiratoire et la nécessité d'une ventilation mécanique.

Les résultats de cette revue rapide de la littérature concordent avec les données probantes préliminaires examinées antérieurement par le CCNI qui indiquent que les enfants et les adultes atteints de troubles neurologiques et du développement neurologique sont à risque de complications et d'hospitalisation liées à la grippe.

**Par conséquent, sur la base des données probantes actuelles et de l'opinion d'experts, le CCNI conclut à l'existence de**

**données probantes suffisantes pour recommander que les enfants et les adultes présentant des troubles neurologiques et du développement neurologique soient considérés comme des groupes pour lesquels la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée (Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B).**

Les recommandations du CCNI concordent avec celles d'organismes internationaux comme le United States Centers for Disease Control and Prevention, le Joint Committee on Vaccination and Immunisation du Royaume-Uni et l'Australian Technical Advisory Group on Immunization qui ont tous répertorié les enfants et les adultes atteints de maladies neurologiques comme étant des groupes à risque élevé de complications grippales.

Les détails complets de la revue de la littérature, du justificatif et des réflexions ayant mené à la mise à jour des recommandations se trouvent dans le document *Revue de la littérature portant sur les personnes atteintes de troubles neurologiques ou du développement neurologique et sur le risque de présenter de graves complications liées à la grippe* (8).

### **Efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux inactivés à forte dose et contenant l'adjuvant chez les adultes âgés de 65 ans et plus**

La mise à jour de la recherche documentaire a permis de répertorier cinq études abordant l'efficacité du vaccin antigrippal Fluzone à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus : deux études consistant en une analyse complémentaire à un essai contrôlé randomisé publié précédemment, deux études rétrospectives de cohorte et un essai contrôlé randomisé multicentrique par groupe. Quatre études d'observation qui abordaient l'efficacité du Flud auprès de cette population ont également été répertoriées dans la mise à jour de la revue de littérature. Les études d'observation, qui forment la majorité des études répertoriées dans la mise à jour de la revue de la littérature, peuvent être sujettes aux facteurs de confusion résiduelle, au biais de sélection et à d'autres biais qui peuvent compliquer l'interprétation des estimations de l'efficacité des vaccins. Par conséquent, ces limites méthodologiques doivent être prises en compte dans l'interprétation de l'ensemble des données probantes sur le Fluzone à forte dose et sur le Flud.

Les résultats des études répertoriées récemment semblent indiquer que le Fluzone à forte dose est beaucoup plus efficace que le vaccin à dose normale pour la prévention de maladies analogues à la grippe, d'hospitalisations toutes causes confondues, de graves événements cardiorespiratoires possiblement liés à la grippe et de décès pouvant être liés à la grippe mais non confirmés par un laboratoire. Les études à ce jour n'ont pas montré une efficacité plus grande des vaccins à forte dose par rapport aux vaccins à dose normale pour la prévention d'hospitalisations liées à la grippe ou à la pneumonie, de mortalité toutes causes confondues ou de déclin fonctionnel. Toutefois, certaines données probantes indiquent que le Fluzone à forte dose utilisé au cours de la saison actuelle est susceptible d'apporter un bénéfice clinique supérieur au vaccin à dose normale, et ce, sans égard aux vaccins reçus au cours de la saison précédente (vaccins à forte dose ou à dose normale). La mise à jour de la revue de littérature a permis aussi de recueillir de nouvelles données probantes indiquant que le Fluzone à forte dose peut fournir des bénéfices complémentaires au vaccin à



dose normale aux personnes très âgées, mais d'autres études sont nécessaires pour valider ce prétendu effet de l'âge.

Les études d'observation répertoriées fournissent des données probantes supplémentaires indiquant que la vaccination au Fludax des personnes de 65 ans et plus fournit un bénéfice clinique en prévenant l'hospitalisation liée à la grippe ou à la pneumonie et les infections par le virus de la grippe confirmées par un laboratoire comparativement à l'absence de vaccination. L'avantage potentiel supplémentaire d'utiliser le vaccin contenant l'adjuvant MF59 au lieu d'un vaccin sans adjuvant n'a pu être abordé dans les études précitées en raison de l'absence de comparaison avec un vaccin sans adjuvant ou des limites méthodologiques ou de la taille des échantillons.

L'insuffisance de données probantes mentionnée plus haut n'a pas été abordée par les études récemment répertoriées. Il ne semble exister aucune étude qui compare directement un vaccin à forte dose avec un vaccin contenant l'adjuvant MF59 ou qui compare les vaccins antigrippaux trivalents inactivés avec les vaccins antigrippaux quadrivalents inactivés (VAQ).

Avec la mise à jour de la revue de la littérature sur l'efficacité des vaccins antigrippaux à forte dose et des vaccins inactivés avec adjuvant chez les personnes de 65 ans et plus, le CCNI n'a pu conclure à l'existence de changements importants dans les conclusions à tirer de la littérature scientifique. Il a toutefois mis à jour ses recommandations sur le choix du produit vaccinal pour ce groupe d'âge en formulant des recommandations sur le plan programmatique (c.-à-d. en confiant la prise de décision aux provinces et aux territoires dans le cadre de leurs programmes d'immunisation financés par les deniers publics) et sur le plan individuel (c.-à-d. pour les personnes souhaitant prévenir les maladies par la vaccination ou le clinicien désireux d'informer ses patients).

Sur le plan programmatique, le CCNI recommande l'utilisation de l'un des quatre vaccins antigrippaux suivants pour les adultes de 65 ans et plus : le VTI à dose normale, le VTI à forte dose, le VTI contenant l'adjuvant MF59 et le VAQ. Le VTI à forte dose devrait fournir une protection supérieure au VTI à dose normale. Toutefois, comme les évaluations coût-efficacité n'entraient pas dans le champ d'application de l'examen des données probantes et en l'absence de données sur l'efficacité relative entre le VTI à forte dose, le VTI contenant l'adjuvant MF59 et le VAQ, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparée sur l'utilisation de ces vaccins sur le plan programmatique (catégorie I).

Sur le plan individuel, le CCNI recommande l'utilisation d'un VTI à forte dose au lieu d'un VTI à dose normale pour les personnes de 65 ans et plus. À la lumière de la charge de morbidité associée à la grippe A(H3N2) et de données probantes suffisantes justifiant une meilleure efficacité du VTI à forte dose par rapport au VTI à dose normale pour ce groupe d'âge, le CCNI recommande l'utilisation de VTI à forte dose au lieu de VTI à dose normale pour les personnes de 65 ans et plus (catégorie A). Les données probantes sont insuffisantes pour formuler des recommandations comparées sur l'utilisation du VTI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ au lieu du VTI à dose normale (catégorie I).

Les détails complets de la revue de la littérature, le justificatif et les réflexions ayant mené à la mise à jour des recommandations se trouvent dans le document *Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose (Fluzone<sup>MD</sup> Haute*

*dose) et contenant l'adjuvant MF59 (Fludax<sup>MD</sup>) chez les adultes âgés de 65 ans et plus (9).*

## Résumé des recommandations du CCNI sur l'utilisation des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2018-2019

Le CCNI continue de recommander la vaccination antigrippale pour tous les Canadiens de 6 mois et plus, en l'absence de contre-indications, en particulier pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, pour celles qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications et pour les autres désignées au **tableau 1**.

**Tableau 1 : Groupes pour lesquelles le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé**

### Personnes à risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe

- Toutes les femmes enceintes<sup>a</sup>
- Adultes et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes :
  - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, mucoviscidose et asthme)
  - diabète sucré ou autres maladies métaboliques
  - cancer, immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente, d'un traitement ou des deux)
  - néphropathie
  - anémie ou hémoglobinopathie
  - troubles neurologiques ou du développement neurologique<sup>b</sup>
  - obésité morbide (indice de masse corporelle de 40 et plus)
  - enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) sous traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru du syndrome de Reye lié à la grippe
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge
- Personnes de 65 ans et plus
- Tous les enfants de 6 à 59 mois
- Autochtones

### Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé

- Travailleurs de la santé et autres fournisseurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
  - contacts familiaux des personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus
  - contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir de vaccin contre la grippe
  - membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale
- Personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants de 59 mois ou moins, que ce soit à leur domicile ou ailleurs
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire)

### Autres

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels
- Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage

<sup>a</sup> Le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de la grossesse (c.-à-d. il est plus élevé au troisième trimestre qu'au deuxième)

<sup>b</sup> Ces troubles neurologiques ou du développement neurologique comprennent les maladies neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératives et convulsives (notamment, en ce qui concerne les enfants, des poussées fébriles et un retard de développement isolé), exception faite des migraines et des troubles psychiatriques exempts de troubles neurologiques



## DÉCLARATION DU COMITÉ CONSULTATIF

**Tableau 2 : Choix du vaccin antigrippal pour certains groupes d'âge et certains groupes à risque (en l'absence de contre-indications)<sup>a</sup>**

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
Enfants de 6 à 23 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VAQ</li> <li>VTI avec adjuvant (VTIa)</li> </ul>	Comme le VTI, le VAQ et le VTIa sont autorisés pour ce groupe d'âge et compte tenu du fardeau que représente la grippe de type B, le CCNI recommande d'utiliser le VAQ. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, doit être utilisé.
Enfants de 2 à 17 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VAQ</li> <li>Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) quadrivalent</li> </ul>	<p>En l'absence de contre-indications au vaccin, l'un des vaccins suivants peut être utilisé chez ces enfants : VVAI, VAQ ou VTI.</p> <p>Les données probantes actuelles n'appuient pas une recommandation de l'utilisation <i>préférentielle</i> du VVAI chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans.</p> <p>Compte tenu de la charge du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI continue de recommander l'utilisation d'un vaccin antigrippal quadrivalent chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans. En l'absence d'un vaccin quadrivalent, il faut utiliser le VTI.</p> <p>L'administration du VVAI est contre-indiquée chez les enfants immunodéprimés.</p> <p>En l'absence de contre-indications, le VTI, le VVAI ou le VAQ peuvent être utilisés chez les enfants atteints de maladies chroniques (voir <i>Contre-indications et précautions</i> au chapitre II et <i>Choix de produit vaccinal pour enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans</i> au chapitre V de la Déclaration pour plus de détails) (4).</p>
Adultes de 18 à 59 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VAQ</li> <li>VVAI quadrivalent</li> </ul>	<p>Le VTI et le VAQ sont les vaccins recommandés pour les adultes atteints de maladies chroniques.</p> <p>Le VTI et le VAQ, plutôt que le VVAI, sont recommandés pour les travailleurs de la santé.</p> <p>L'administration du VVAI est contre-indiquée chez les adultes immunodéprimés</p>
Adultes de 60 à 64 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VAQ</li> </ul>	Le VTI et le VAQ sont autorisés pour ce groupe d'âge.
Adults 65 years of age and older	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VAQ</li> <li>VTIa</li> <li>VTI à forte dose</li> </ul>	<p>Sur le plan programmatique, le CCNI recommande l'utilisation de l'un des quatre vaccins antigrippaux suivants pour les adultes de 65 ans et plus : le VTI à dose normale, le VTI à forte dose, le VTI contenant l'adjuvant MF59 et le VAQ. Le VTI à forte dose devrait fournir une protection supérieure au VTI à dose normale. Toutefois, comme les évaluations coût-efficacité n'entraient pas dans le champ d'application de l'examen des données probantes et en l'absence de données sur l'efficacité relative entre le VTI à forte dose, le VTI contenant l'adjuvant MF59 et le VAQ, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparée sur l'utilisation de ces vaccins sur le plan programmatique (catégorie I).</p> <p>Sur le plan individuel, le CCNI recommande l'utilisation d'un VTI à forte dose au lieu d'un VTI à dose normale pour les personnes de 65 ans et plus. Le CCNI conclut que, compte tenu du fardeau de la maladie associée à la grippe A(H3N2) et des données probantes suffisantes à l'appui d'une efficacité supérieure du VTI à forte dose par rapport au VTI à dose normale dans ce groupe d'âge, les personnes âgées de 65 ans et plus (catégorie A) devraient recevoir le VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale. Les données probantes sont insuffisantes pour formuler des recommandations comparées sur l'utilisation du TVI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ au lieu du TVI à dose normale (catégorie I).</p>
Femmes enceintes	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VAQ</li> </ul>	L'administration du VVAI n'est pas recommandée en raison du risque théorique que ferait encourir au fœtus l'administration d'un vaccin à virus vivants.

Abréviations : VVAI, vaccin antigrippal vivant atténué (préparation quadrivalente); VAQ, vaccin quadrivalent inactivé; VTI, vaccin trivalent antigrippal inactivé

<sup>a</sup> Les recommandations mises à jour sont indiquées en **gras**

**Tableau 3 : Vaccin antigrippal : posologie et voie d'administration recommandées, selon l'âge, pour la saison grippale 2018-2019**

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant <sup>a</sup>	VAQ sans adjuvant <sup>b</sup>	VTI sans adjuvant à forte dose (Fluzone <sup>MD</sup> Haute dose)	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad Pédiatrique <sup>MD</sup> ou Fluad <sup>MD</sup> )	VVAI (FluMist <sup>MD</sup> quadrivalent)	Nombre de doses requises
	(intra-musculaire)	(intra-musculaire)	(intra-musculaire)	(intra-musculaire)	(par voie nasale)	
6 à 23 mois	0,5 ml <sup>c</sup>	0,5 ml <sup>c</sup>	-	0,25 ml	-	1 ou 2 <sup>d</sup>
2 à 8 ans	0,5 ml	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1 ou 2 <sup>d</sup>
9 à 17 ans	0,5 ml	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 ml	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 ml	0,5 ml	-	-	-	1
65 ans et plus	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	-	1

Abréviations : VVAI, vaccin antigrippal vivant atténué (préparation quadrivalente); VAQ, vaccin quadrivalent inactivé; VTI, vaccin trivalent antigrippal inactivé; « - », sans objet

<sup>a</sup> Influvac<sup>MD</sup>, 3 ans et plus; Fluviral<sup>MD</sup>, 6 mois et plus; Agridflu<sup>MD</sup>, 6 mois et plus

<sup>b</sup> Flulaval<sup>MD</sup> Tetra, 6 mois et plus; Fluzone quadrivalent, 6 mois et plus

<sup>c</sup> Ces renseignements peuvent différer de ceux contenus dans la monographie de produit. Les données probantes publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 ml) de vaccins antigrippaux inactivés sans adjuvant (10,11). Cette amélioration modérée de la réponse immunitaire, sans augmentation de la réactogénicité, établit la base qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant chez les sujets de tous âges. Pour de plus amples renseignements, reportez-vous à la *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012* (12)

<sup>d</sup> Les enfants de 6 mois à 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin à au moins quatre semaines d'intervalle. Les enfants admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus du vaccin antigrippal saisonnier devraient recevoir une dose par saison au cours des années suivantes





Les choix recommandés de vaccins antigrippaux par groupes d'âge et de risque particuliers et par dosage et voie d'administration par âge sont respectivement résumés dans les **tableaux 2 et 3**.

## Conclusion

Le CCNI continue de recommander la vaccination annuelle contre la grippe pour tous Canadiens de 6 mois et plus (compte tenu des indications et contre-indications selon l'âge propres à chaque produit), en particulier pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, y compris toutes les femmes enceintes, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels et les personnes en contact direct avec de la volaille infectée par la grippe aviaire durant les activités d'abattage. Pour la saison grippale 2018-2019, le CCNI réaffirme sa recommandation de considérer les enfants et les adultes atteints de troubles neurologiques et du développement neurologique comme groupes à risque accru de complications et d'hospitalisation liées à la grippe. La Déclaration renferme également des recommandations mises à jour sur l'utilisation de vaccins inactivés à virions fragmentés à forte dose (Fluzone Haute dose, Sanofi Pasteur) et de vaccins inactivés sous-unitaires contenant l'adjuvant MF59 (Fluad, Seqirus) chez les personnes de 65 ans et plus.

## Déclaration des auteurs

W. V. – Rédaction – ébauche originale, rédaction – examen et révision

L. Z. – Rédaction – ébauche originale, rédaction – examen et révision

R. S. – Rédaction – ébauche originale, rédaction – examen et révision

Le chapitre du Guide canadien d'immunisation sur la grippe du CCNI et la Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2018-2019 ont été préparés par R. Stirling, L. Zhao et W. Vaudry, puis approuvés par le CCNI.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Remerciements

**Membres du Groupe de travail sur l'influenza :** W. Vaudry (présidente sortante), L. Cochrane, N. Dayneka, L. Grohskopf, E. Henry, D. Kumar, J. Langley, M. Lavoie, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, D. Vinh, B. Warshawsky et J. Xiong

**Membres du CCNI :** I. Gemmill (président sortant), C. Quach (vice-présidente sortante; prochaine présidente), N. Dayneka, S. Deeks, B. Henry, S. Marchant-Short, M. Salvadori, N. Sicard, W. Vaudry (prochaine vice-présidente), D. Vinh, R. Warrington

**Agents de liaison :** J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), T. Cole (Comité canadien d'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

**Membres d'office :** K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Agence de la santé publique du Canada), G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), J. Pennock (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada)

Le CCNI tient à remercier C. Bancej, G. Charos, S. Chen, A. House, V. Meikle et C. Moffatt pour leur contribution à la déclaration.

## Financement

Les travaux du Comité consultatif national de l'immunisation sont appuyés par l'Agence de la santé publique du Canada.

## Références

1. Statistique Canada. Les dix principales causes de décès, 2011. Ottawa (ON): Statistique Canada; 2014. <https://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/11896-fra.htm>
2. Schanzer DL, McGeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. Influenza Other Respi Viruses 2013 Sep;7(5):799–808. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12011>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122189>)
3. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. PLoS One 2013 Nov;8(11):e80481. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080481>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24312225>)
4. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018–2019. Ottawa (ON): ASPC; 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2018-2019.html>
5. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes - Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Relevé des maladies transmissibles au Canada 2009;35(DCC-1):1–10. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2009-35/methodes-comite-consultatif-national-immunisation.html>



## DÉCLARATION DU COMITÉ CONSULTATIF

6. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001 Apr;20(3 Suppl):21–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797\(01\)00261-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797(01)00261-6). PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306229>)
7. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus. Ottawa (ON): ASPC; 2016. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/examen-litterature-vaccin-contre-grippe-saisonniere-a-forte-dose-chez-adultes-65-ans.html>
8. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Revue de la littérature portant sur les personnes atteintes de troubles neurologiques ou du développement neurologique et sur le risque de présenter de graves complications liées à la grippe. Ottawa (ON): ASPC; 2018. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/sommaire-revue-litterature-personnes-atteintes-troubles-neurologiques-developpement-neurologique-risque-presenter-graves-complications-liees-grippe.html>
9. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose (Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose) et contenant l'adjuvant MF59 (Fluad<sup>MD</sup>) chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Ottawa (ON): ASPC; 2018. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/sommaire-mise-jour-revue-litterature-portant-efficacite-potentielle-reelle-vaccins-antigrippaux-trivalents-inactives-fluzonemd-haute-dose-contenant-adjuvant-fluadmd-adultes-65-plus.html>
10. Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, Hebert J, Chandrasekaran V, Jain VK, Fries L. Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6-35 months: a randomized, controlled trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012 Mar;1(1):55–63. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/pis012>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687572>)
11. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, De Serres G, Scheifele DW, Ward BJ, Halperin SA, Janjua NZ, Chan T, Sabaiduc S, Petric M. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics* 2011 Aug;128(2):e276–89. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2777>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768314>)
12. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011–2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2011;37(DCC-5):1-61. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2011-37/releve-maladies-transmissibles-canada-dcc-5.html>



# Résumé de l'examen de la littérature du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) sur l'efficacité comparative des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées

I Gemmill<sup>1,2</sup>, K Young<sup>3</sup> au nom du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI)\*

## Résumé

**Contexte :** Les vaccins antigrippaux inactivés (VAI) sous-unitaires et à virions fragmentés sont deux types de vaccins antigrippaux saisonniers couramment utilisés au Canada. L'efficacité comparée de ces deux formulations est particulièrement appropriée pour les personnes âgées chez qui l'efficacité du vaccin antigrippal est réduite et la grippe plus grave que chez les personnes plus jeunes.

**Objectif :** Comparer l'efficacité et l'immunogénicité du VAI sous-unitaire sans adjuvant à dose normale avec le VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus.

**Méthodologie :** Un protocole écrit *a priori* a été élaboré en se fondant sur une méthode d'examen rapide des études publiées depuis 2007 dans EMBASE, MEDLINE et les bases de données ClinicalTrials.gov en fonction des termes précisés dans l'objectif. En raison de la faible quantité de données recueillies, une liste bibliographique manuelle a été constituée, la date limite de publication a été supprimée, trois autres bases de données (registre central d'essais cliniques comparatifs de la Collaboration Cochrane, Scopus et Web of Science) ont été consultées et des études portant sur les adultes de 60 ans et plus ont été ajoutées. Les données des études ajoutées ont été extraites et saisies dans des tableaux de données probantes et une évaluation de leur qualité a été effectuée. Les résultats ont été synthétisés sous forme descriptive.

**Résultats :** Huit études admissibles ont été répertoriées. Dans les trois études qui ont abordé l'efficacité des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés, on n'a observé aucune différence statistiquement significative dans l'efficacité du vaccin chez les adultes de 65 ans et plus contre une infection confirmée par un laboratoire par toute souche de virus grippal ou contre une infection confirmée par un laboratoire par le virus de la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B, plus précisément. Dans les cinq études qui ont abordé l'immunogénicité, les résultats observés n'étaient pas concordants et la qualité globale des données probantes sur l'immunogénicité était médiocre.

**Conclusion :** Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour déterminer des différences significatives dans l'efficacité ou dans l'immunogénicité des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus (données probantes de catégorie I).

**Citation proposée :** Gemmill I, Young K au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

Résumé de l'examen de la littérature du Comité consultatif national sur l'immunisation sur l'efficacité comparative des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(6):145-9. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i06a02f>

**Mots-clés :** Comité consultatif national de l'immunisation, vaccin grippal, vaccin sous-unitaire, vaccin à virions fragmentés

## Affiliations

<sup>1</sup> Président du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, Kingston (Ontario)

<sup>2</sup> Service de santé publique de Kingston, Frontenac et Lennox et Addington, Kingston (Ontario)

<sup>3</sup> Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

\*Correspondance : [phac.naci-ccni.aspc@canada.ca](mailto:phac.naci-ccni.aspc@canada.ca)



## Introduction

Diverses technologies sont actuellement utilisées dans la formulation des vaccins grippaux. Les vaccins antigrippaux inactivés (VAI) à virions fragmentés et sous-unitaires, composés tous deux de particules virales rompues, comptent parmi les premières technologies élaborées à la suite des premiers vaccins à virus entier inactivés élaborés dans les années 1940 (1). Les vaccins à virions fragmentés contiennent des virus entiers inactivés, qui ont été fragmentés au moyen d'un détergent, d'un éther ou de ces deux substances, alors que les vaccins sous-unitaires sont constitués d'hémagglutinine (HA) et de neuraminidase.

De nouvelles technologies et formulations pour les vaccins antigrippaux ont depuis été introduites parmi lesquelles des doses supérieures d'antigène ou une combinaison d'antigène et d'adjuvants. Toutefois, les VAI sous-unitaires et à virions fragmentés à dose normale sont encore les vaccins antigrippaux saisonniers les plus souvent utilisés, ces vaccins ayant un profil d'innocuité bien établi et étant moins chers que les nouvelles formulations. Les VAI sous-unitaires et à virions fragmentés à dose normale sont offerts en grand nombre au Canada comme vaccins antigrippaux saisonniers (2).

Le CCNI n'a pas encore procédé à une évaluation critique des données probantes sur l'efficacité comparée et l'immunogénicité des VAI sous-unitaires par rapport aux VAI à virions fragmentés dans toutes les tranches d'âge. Si l'un des types de vaccins s'avérait plus efficace, il serait important de le savoir, en particulier pour les Canadiens âgés de 65 ans et plus qui sont le plus à risque d'hospitalisations (3) et de décès (4) liés à la grippe. Les personnes âgées peuvent aussi voir l'efficacité de leur vaccin diminuer contre l'infection grippale par rapport aux tranches d'âge plus jeunes (5).

La présente revue de la littérature a pour objet de comparer l'efficacité et l'immunogénicité du VAI sous-unitaire sans adjuvant à dose normale par rapport au VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus. Un rapport complet est accessible en ligne (6).

## Méthodologie

Une méthode d'examen rapide a été utilisée en se fondant sur les méthodes élaborées par Tricco *et al.* (7). La question de recherche abordée dans la présente revue est celle-ci : l'efficacité et/ou l'immunogénicité des VAI différent-elles selon qu'il s'agit de VAI sous-unitaires sans adjuvant à dose normale ou de VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus?

### Stratégie de recherche *a priori*

Une stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un bibliothécaire de référence fédéral en fonction de termes de recherche sur le vaccin antigrippal sous-unitaire, le vaccin antigrippal à virions fragmentés, l'efficacité du vaccin antigrippal et l'immunogénicité. La recherche a été limitée aux études publiées en anglais ou en français dans les bases de données EMBASE, MEDLINE et ClinicalTrials.gov depuis 2007.

## Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études sélectionnées devaient satisfaire aux critères suivants :

- l'étude comparait directement ou indirectement l'efficacité ou l'immunogénicité d'un VAI sous-unitaire sans adjuvant à dose normale avec un VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale;
- la population de l'étude se trouvait dans la tranche d'âge visée (65 ans et plus).

Les études ignorées devaient satisfaire à l'un ou à plusieurs des critères suivants :

- l'étude n'abordait pas l'efficacité ou l'immunogénicité des deux vaccins visés;
- l'étude était publiée dans une langue autre que le français ou l'anglais;
- l'étude était réalisée sur des organismes vivants non humains ou encore *in vivo* ou *in vitro*;
- l'article se présentait sous forme éditoriale, d'opinion ou de reportage;
- l'étude ne présentait que des renseignements obtenus de source indirecte.

L'évaluation préalable et l'admissibilité des données ont été effectuées par un seul et même examinateur.

## Extraction de données, synthèse et évaluation de la qualité

Les données des études incluses ont été extraites et saisies dans des tableaux de données probantes définis *a priori*. La qualité (validité interne) des études incluses a été évaluée au moyen de critères énoncés par Harris *et al.* (8). L'extraction des données et l'évaluation de leur qualité ont été réalisées par un premier examinateur, puis vérifiées par un deuxième examinateur. Les résultats des études incluses ont été synthétisés sous forme descriptive.

### Modifications *post-hoc*

En raison de la faible quantité d'articles recueillis à l'origine à partir des bases de données, les critères de recherche ont été modifiés. La date limite de publication a été supprimée, trois autres bases de données ont été ajoutées (registre central d'essais cliniques comparatifs de la Collaboration Cochrane, Scopus et Web of Science) et, puisqu'un certain nombre d'études ciblaient les personnes âgées de 60 ans et plus tout en étant par ailleurs admissibles, les critères d'admissibilité ont été modifiés pour inclure les adultes de 60 ans et plus.

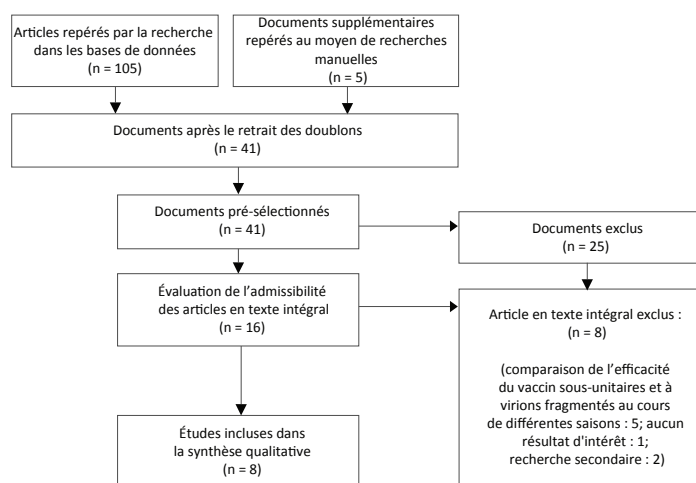
## Résultats

La recherche initiale dans les bases de données a permis de recueillir 30 articles, mais seules trois études répondaient aux critères d'inclusion. Une fois les modifications *ad hoc* apportées, 41 études uniques ont été répertoriées dans la littérature et huit ont satisfait les critères d'inclusion révisés (voir **figure 1**). Trois des études répertoriées abordaient l'efficacité du vaccin antigrippal et cinq, l'immunogénicité. Aucune des études répertoriées ne comparait les formulations de VAI sous-unitaire ou à virions fragmentés quant à leur caractère trivalent ou quadrivalent. Les caractéristiques des études incluses sont indiquées dans le **tableau 1** ci-dessous.





**Figure 1 : Organigramme de l'efficacité et de l'immunogénicité comparées de vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées : octobre 2017<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Recherche initiale réalisée le 13 octobre 2017, puis reprise avec modifications le 16 octobre 2017

## Efficacité des vaccins

Trois des études incluses ont abordé l'efficacité du vaccin antigrippal des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale (11,13,15) alors qu'une seule a fourni une estimation directe de la différence dans l'efficacité du vaccin antigrippal entre les deux types de vaccins antigrippaux (15). Les trois études ont eu recours à l'approche du test négatif et de cas-témoins et toutes les trois ont reçu une cote « assez bonne » en fonction des critères énoncés par Harris *et al.* (8). Aucune d'elles n'a fait état d'une différence significative dans l'efficacité du vaccin antigrippal entre les VAI sous-unitaires et les VAI à virions fragmentés contre toute souche de virus grippal confirmée par un laboratoire (11,15), contre la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B (11,15), plus précisément, ou contre l'hospitalisation attribuable à la grippe (13).

## Immunogénicité

Cinq études répertoriées abordaient l'immunogénicité des vaccins antigrippaux sous-unitaires et à virions fragmentés

**Tableau 1 : Caractéristiques des études sélectionnées**

Étude	Endroit	Saison	Plan	Population	Résultat
Camilloni, 2016 (9)	Italie	1988-1989 à 2014-2015	Cohorte	60 ans et plus	Immunogénicité
Del Giudice, 2006 (10)	Non indiqué	2003-2004	Non indiqué	60 ans et plus	Immunogénicité
Kissling, 2014 (11)	Sept pays européens	2012-2013	Test négatif et cas-témoins	60 ans et plus	Efficacité du vaccin
Morales, 2003 (12)	Colombie	1999-2000	ECR	60 ans et plus	Immunogénicité
Rondy, 2017 (13)	11 pays européens	2015-2016	Test négatif et cas-témoins	65 ans et plus	Efficacité du vaccin
Skowronski, 2012 (14)	Canada	2011-2012	ECR	65 ans et plus	Immunogénicité
Talbot, 2015 (15)	États-Unis	2008-2009, 2010-2011 et 2011-2012	Test négatif et cas-témoins	50 ans et plus (sous-population : 65 ans et plus)	Efficacité du vaccin
Zeï, 1991 (16)	Italie	1989-1990	ECC	60 ans et plus	Immunogénicité

Abréviations : ECC, essai clinique comparatif; ECR, essai contrôlé randomisé

trivalents (9,10,12,14,16). Parmi elles, deux seulement ont abordé une comparaison directe entre les deux types de vaccins (9,16). Trois des cinq études pouvaient être évaluées selon les critères de Harris *et al.* (9,12,16) dont l'une a obtenu une cote « assez bonne » (12) et deux, une cote « médiocre » (9,16). Les deux autres études n'ont pas abordé leur méthodologie de manière suffisamment détaillée pour en évaluer la qualité (10,14). Les résultats sur le plan de l'immunogénicité telle qu'évaluée par les études répertoriées comprenaient le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-HA (c.-à-d. le rapport des titres moyens géométriques avant et après l'immunisation), le taux de séroprotection (c.-à-d. la proportion de participants présentant des titres HA d'au moins 40 après l'immunisation) et le taux de séroconversion (c.-à-d. la proportion de participants présentant au moins une multiplication par quatre des titres HA après l'immunisation, ces titres passant de moins de 10 avant l'immunisation à au moins 40 après celle-ci, ou dans les deux cas). Quatre études ont évalué la protection contre les souches du virus grippal contenues dans les vaccins. Deux d'entre elles ont abordé une comparaison directe entre les mesures l'immunogénicité (9,16) alors que deux autres ont abordé une comparaison indirecte à cet égard (10,12). Dans l'ensemble, les études n'ont montré aucune différence significative dans le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique, le taux de séroprotection ou le taux de séroconversion entre les VAI à virions fragmentés et les VAI sous-unitaires contre la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B. De plus, deux études ont évalué indirectement la protection croisée contre les souches de la variante de la grippe (10,14). Aucune de ces études n'a établi une différence significative dans le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique, le taux de séroprotection ou le taux de séroconversion entre les VAI à virions fragmentés et les VAI sous-unitaires.

## Discussion

La qualité globale des données probantes sur l'efficacité du vaccin antigrippal était assez bonne alors qu'une étude fournissait une estimation directe de l'efficacité du vaccin antigrippal et que deux études fournissaient une estimation indirecte de l'efficacité du vaccin antigrippal. Les estimations de l'efficacité du vaccin antigrippal des VAI à virions fragmentés et des VAI sous-unitaires affichaient toutes des intervalles de confiance se chevauchant largement. Toutefois, sans une comparaison directe, il s'avère difficile de tirer des conclusions



sur une comparaison de l'efficacité du vaccin antigrippal pour les deux types de vaccins. Les auteurs de l'une des études rapportent également qu'il existe probablement d'importantes différences entre les sites d'étude qui n'étaient pas pris en compte et que toute comparaison entre l'efficacité du vaccin antigrippal des VAI sous-unitaires et des VAI à virions fragmentés doit être interprétée avec prudence (13).

Les résultats des études qui abordaient l'immunogénicité n'étaient pas concordants et la qualité globale des données probantes sur l'immunogénicité était médiocre. Toutes les études soulevaient au moins une préoccupation importante, la plus courante étant la comparabilité entre les groupes de l'intervention. Deux études ne fournissaient pas suffisamment de renseignements pour en évaluer la qualité (10,14). De plus, toutes les études ont évalué l'immunogénicité au moyen d'épreuves d'inhibition de l'HA. Ces épreuves évaluent les anticorps par opposition à la réponse à médiation cellulaire, mais cette réponse s'est révélée être une corrélation de protection plus solide chez les adultes plus âgés (17). En outre, la quantité d'antigène d'HA dans les VAI sous-unitaires et les VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale est normalisée. Ainsi, les titres d'anticorps anti-HA ne constituent pas nécessairement une mesure appropriée de l'immunogénicité en réponse à la question de recherche.

## Limitations

En raison de la faible quantité d'articles recueillis lors de la recherche initiale dans les bases de données, des modifications au protocole *post-hoc* ont été apportées afin d'assurer une meilleure concordance avec l'examen systématique traditionnel plutôt qu'avec le protocole d'examen rapide initial. Toutefois, la sélection des articles était toujours effectuée par un seul et même examinateur. Une étude menée par Edwards *et al.* révèle qu'une sélection effectuée par un seul examinateur omet environ 8 % des études admissibles par rapport à une sélection effectuée par deux examinateurs (18). Par conséquent, certaines études peuvent être exclues à tort. Les répercussions de cette façon de faire sur les résultats fondés sur un examen rapide ne sont toujours pas claires. En outre, il est possible que la stratégie de recherche dans les bases de données omette certaines études qui abordent l'efficacité du vaccin antigrippal ou l'immunogénicité par type de vaccins dans les sous-analyses ou dans l'analyse secondaire. Toutefois, les listes bibliographiques manuelles permettraient de réduire le nombre d'articles de ce type pouvant être exclus par les critères de recherche. Une autre limite importante de cette étude se rapporte au fait que la plupart des études incluses définissent les adultes âgés comme des participants âgés de 60 ans et plus. L'inclusion des adultes de 60 à 64 ans peut accentuer le biais quant à l'efficacité sanitaire du vaccin puisque les adultes de cette tranche d'âge sont généralement en meilleure santé que ceux de 65 ans et plus. Par conséquent, les estimations fournies dans ces études doivent être interprétées avec prudence, en particulier dans le contexte canadien où les personnes âgées sont généralement définies comme des adultes de 65 ans et plus.

## Conclusion

Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour déterminer des différences significatives dans l'efficacité ou dans l'immunogénicité des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de

65 ans et plus (données probantes de catégorie I). Les données probantes ne sont pas concordantes et sont de qualité ou en nombre insuffisants pour formuler des recommandations précises sur l'utilisation sélective des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes âgées.

## Déclaration des auteurs

I. G. – Rédaction – ébauche originale, rédaction – rédaction et révision

K. Y. – Rédaction – ébauche initiale, rédaction – rédaction et révision

La revue de la littérature du CCNI sur l'efficacité comparée et sur l'immunogénicité des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes de 65 ans et plus a été élaborée par K. Young, L. Zhao, R. Stirling et M. K. Doll, puis approuvée par le CCNI.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Remerciements

**Membres du Groupe de travail sur l'influenza :** I. Gemmill (président), C. Bancej, L. Cochrane, N. Dayneka, L. Grohskopf, G. Jayaraman, D. Kumar, J. Langley, M. Lavoie, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, B. Warshawsky et J. Xiong

**Membres du CCNI :** C. Quach (présidente), W. Vaudry (vice-présidente), N. Dayneka, S. Deeks, P. DeWals, V. Dubey, R. Harrison, M. Lavoie, C. Rotstein, M. Salvadori, B. Sander, N. Sicard et R. Warrington

**Agents de liaison :** J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), T. Cole (Comité canadien d'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), K. Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

**Membres d'office :** K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada [SC]), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), J. Pennock (CIMRI, ASPC) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, SC)

Le Comité consultatif national sur l'immunisation tient à souligner la contribution de L. Glandon, A. House, M. Laplante, K. Moncion et T. Museau à l'examen de la littérature.



## Financement

Les travaux du Comité consultatif national sur l'immunisation sont appuyés par l'Agence de la santé publique du Canada.

## Références

- Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov* 2015 Mar;14(3):167–82. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4529> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25722244)
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018. Agence de la santé publique du Canada 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html>
- Schanzer DL, McGeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(5):799-808. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12011> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122189)
- Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992–2009. *PloS one*. 2013;8(11):e80481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080481> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24312225)
- Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006 Feb;24(8):1159–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213065)
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose (Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose) et contenant l'adjuvant MF59 (Fluad<sup>MD</sup>) chez les adultes âgés de 65 ans et plus. ASPC 2018 May. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/sommaire-mise-jour-revue-litterature-portant-efficacite-potentielle-reelle-vaccins-antigrippaux-trivalents-inactives-fluzonemd-haute-dose-contenant-adjuvant-fluadmd-adultes-65-plus.html>
- Tricco AC, Zarin W, Antony J, Hutton B, Moher D, Sherifali D, Straus SE. An international survey and modified Delphi approach revealed numerous rapid review methods. *J Clin Epidemiol* 2016 Feb;70:61–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.012> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327490)
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001 Apr;20(3 Suppl):21–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797\(01\)00261-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797(01)00261-6) PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306229)
- Camilloni B, Nunzi E, Basileo M, Iorio AM. Steps Forwards in Diagnosing and Controlling Influenza. *INTECH*. 2016:215–237. ed. Manal Mohammad Baddour. Chapter 10, Antibody responses after influenza vaccination in elderly people: Useful information from a 27-year study (from 1988-1989 to 2014-2015). <http://dx.doi.org/10.5772/64405>
- Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D, Schoendorf I, Borkowski A, Rappuoli R, Podda A. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006 Apr;24(16):3063–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.01.015> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464520)
- Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A, Cohen JM, Nunes B, Rogalska J, Pitigoi D, Paradowska-Stankiewicz I, Reuss A, Jiménez-Jorge S, Daviaud I, Guiomar R, O'Donnell J, Necula G, Głuchowska M, Moren A. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill* 2014 Feb;19(6):20701. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.6.20701> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556348)
- Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y, García A, Arnoux S, Arancibia A, Deroche C, Rey E. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B Aires)* 2003;63(3):197–204. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876902)
- Rondy M, Larrauri A, Casado I, Alfonsi V, Pitigoi D, Launay O, Syrjänen RK, Gefenaite G, Machado A, Vucina VV, Horváth JK, Paradowska-Stankiewicz I, Marbus SD, Gherasim A, Díaz-González JA, Rizzo C, Ivanciuc AE, Galtier F, Ikonen N, Mickiene A, Gomez V, Kurecic Filipovic S, Ferenczi A, Korcinska MR, van Gageldonk-Lafeber R, I-MOVE+ hospital working group, Valenciano M. 2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza A(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe: results from the I-MOVE+ project. *Euro Surveill* 2017 Jul;22(30):30580. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.30.30580> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797322)
- Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Purych D, Gilca V, Scheifele DW, Dionne M, Sabaiduc S, Gardy JL, Li G, Bastien N, Petric M, Boivin G, Li Y. Cross-reactive and vaccine-induced antibody to an emerging swine-origin variant of influenza A virus subtype H3N2 (H3N2v). *J Infect Dis* 2012 Dec;206(12):1852–61. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis500> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872731)
- Talbot HK, Nian H, Zhu Y, Chen Q, Williams JV, Griffin MR. Clinical effectiveness of split-virion versus subunit trivalent influenza vaccines in older adults. *Clin Infect Dis* 2015 Apr;60(8):1170–5. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ019> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697739)
- Ze T, Neri M, Iorio AM. Immunogenicity of trivalent subunit and split influenza vaccines (1989-90 winter season) in volunteers of different groups of age. *Vaccine* 1991 Sep;9(9):613–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X\(91\)90184-8](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X(91)90184-8) PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1950094)
- McElhaney JE, Xie D, Hager WD, Barry MB, Wang Y, Kleppinger A, Ewen C, Kane KP, Bleackley RC. T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006 May;176(10):6333–9. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.6333> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670345)
- Edwards P, Clarke M, DiGiuseppi C, Pratap S, Roberts I, Wentz R. Identification of randomized controlled trials in systematic reviews: accuracy and reliability of screening records. *Stat Med* 2002 Jun;21(11):1635–40. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.1190> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111924)



# Les fournisseurs de soins de santé font-ils confiance aux renseignements contenus dans les monographies de produit relativement à l'utilisation des vaccins chez les femmes enceintes? Une étude qualitative

KA Top<sup>1,2\*</sup>, C Arkell<sup>3</sup>, JE Graham<sup>1,2</sup>, H Scott<sup>4</sup>, SA McNeil<sup>2,5</sup>, J Mannerfeldt<sup>6</sup>, NE MacDonald<sup>1,2</sup>

## Résumé

**Contexte :** La vaccination contre la grippe est recommandée pendant la grossesse pour prévenir les infections graves chez les femmes enceintes et les nouveau-nés, mais les vaccins restent peu utilisés dans ces cas. Des études semblent indiquer que les mises en garde sur l'innocuité et l'utilisation des vaccins chez les femmes enceintes stipulées dans les monographies de produits influent sur la perception des fournisseurs de soins de santé quant à l'innocuité des vaccins et sur les conseils qu'ils donnent aux femmes enceintes.

**Objectif :** Faire une analyse qualitative de la perception des fournisseurs de soins de santé quant à l'innocuité des vaccins antigrippaux inactivés et de leurs recommandations quant à l'utilisation de ces vaccins chez les femmes enceintes selon les énoncés des monographies de produits.

**Méthodologie :** Des fournisseurs de soins de santé ont été recrutés à deux conférences internationales sur la santé et à des programmes de formation en Éthiopie, au Ghana, en Ouganda et au Laos en septembre et en octobre 2015. Après avoir lu des extraits des monographies de trois vaccins antigrippaux inactivés homologués, les participants ont répondu à un sondage en ligne de dix questions comportant des éléments quantitatifs et qualitatifs qui reflétaient les perceptions en matière d'innocuité des vaccins.

**Résultats :** Dans leurs réponses, les fournisseurs de soins de santé ont témoigné un manque de confiance envers les fabricants et les renseignements contenus dans les monographies de produits. Ces renseignements leur semblaient ambigus et non conformes aux données probantes actuelles. Les fournisseurs de soins de santé étaient d'avis que les renseignements contenus dans les monographies de produits devaient refléter clairement les risques et les bienfaits des vaccins et être faciles à comprendre.

**Conclusion :** Cette étude laisse supposer que l'adoption de pratiques exemplaires en matière de formulation des énoncés des monographies aiderait à appuyer l'utilisation des vaccins fondée sur des données probantes chez les femmes enceintes.

## Affiliations

<sup>1</sup> Département de pédiatrie, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

<sup>2</sup> Centre canadien de vaccinologie, Université Dalhousie, IWK Health Centre, Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse, Halifax (Nouvelle-Écosse)

<sup>3</sup> École de la santé publique et des populations, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

<sup>4</sup> Département d'obstétrique et de gynécologie, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

<sup>5</sup> Département de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

<sup>6</sup> Département d'obstétrique et de gynécologie et département de médecine familiale, Université de Calgary, Calgary (Alberta)

**\*Correspondance :** [karina.top@dal.ca](mailto:karina.top@dal.ca)

**Citation proposée :** Top KA, Arkell C, Graham JE, Scott H, McNeil SA, Mannerfeldt J, MacDonald NE. Les fournisseurs de soins de santé font-ils confiance aux renseignements contenus dans les monographies de produit relativement à l'utilisation des vaccins chez les femmes enceintes? Une étude qualitative. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44(6):150-4. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i06a03f>

**Mots-clés :** monographies de produit, vaccins, grossesse, étude qualitative

## Introduction

La grippe saisonnière est associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pendant la grossesse et chez les nourrissons de moins de six mois (1,2). Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) du Canada et l'Organisation mondiale de

la Santé (OMS) recommandent la vaccination contre la grippe pendant la grossesse pour réduire le risque d'infection grave chez les femmes enceintes et les nourrissons de moins de six mois (1,3). L'innocuité des vaccins antigrippaux chez les femmes





enceintes a été démontrée dans de nombreuses études et est résumée dans plusieurs examens systématiques (3-6). D'après ces examens, dont un fait par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS (3), les vaccins antigrippaux inactivés n'ont entraîné aucune augmentation du risque d'issues indésirables de la grossesse, telles qu'un avortement spontané, une mortinaissance ou des anomalies congénitales. Cependant, les vaccins restent peu utilisés chez les femmes enceintes (7,8). Les inquiétudes persistantes des fournisseurs de soins de santé et des patients pourraient les empêcher de recourir à la vaccination.

Le CCNI, le Groupe Technique Consultatif national pour la Vaccination du Canada (GTCV), examine les données probantes tirées d'études cliniques et d'observation sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins dont l'utilisation est homologuée au Canada ainsi que sur l'épidémiologie de la maladie, et établit des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins (1). Les recommandations en matière de vaccination antigrippale mises à jour après l'examen annuel des données les plus récentes sont accessibles en ligne en version intégrale et en format de poche (1).

Les monographies sont une autre source de renseignements sur les vaccins destinés aux fournisseurs de soins de santé. Elles donnent de l'information sur les indications approuvées, les contre-indications, les mises en garde et les précautions. Accessibles en ligne, elles sont conçues pour « aider les professionnels de la santé à prendre des décisions relatives au traitement et à conseiller les patients sur les risques et les bienfaits d'un produit » (9). Les énoncés des monographies sont rédigés par les fabricants de vaccins en tenant compte des commentaires et des autorisations de Santé Canada, l'autorité nationale de réglementation (ANR). Santé Canada examine les données d'innocuité et d'efficacité présentées par le fabricant, qui se limitent généralement aux données sur le produit en question tirées d'études cliniques à répartition aléatoire. Cependant, peu d'études cliniques sur les vaccins antigrippaux inactivés ont été menées auprès de femmes enceintes (6). Par conséquent, les énoncés des monographies peuvent sembler mettre davantage en garde que les recommandations du CCNI (p. ex. « ne doit être utilisé [...] que sur avis médical en tenant compte des bénéfices et des risques pour la mère et le fœtus », FluLaval<sup>MD</sup>, GlaxoSmithKline, Sainte-Foy [Québec]) (10). L'énoncé ci-dessus reflète bien la circularité typique de ce genre de documents, incitant le lecteur (un professionnel de la santé) à suivre les conseils d'un professionnel de la santé. De plus, les énoncés des monographies de produits peuvent varier grandement d'un vaccin à l'autre, même entre deux vaccins ayant une composition et un profil d'innocuité semblables (11). Ces facteurs pourraient contribuer à semer la confusion chez les fournisseurs de soins de santé.

Nous avons mené un sondage comportant des éléments quantitatifs et qualitatifs pour déterminer l'incidence de la formulation des énoncés des monographies sur la perception des fournisseurs de soins de santé relative à l'innocuité des vaccins antigrippaux inactivés et leurs recommandations en matière d'utilisation chez les femmes enceintes (12). Les 141 personnes qui ont répondu au sondage comprenaient des obstétriciens, des médecins de famille, des infirmiers et infirmières, des sages-femmes et d'autres professionnels de la santé de 49 pays à

faible revenu, à revenu intermédiaire et à revenu élevé, y compris le Canada, qui représentaient les six régions de l'OMS.

Les résultats quantitatifs, publiés ailleurs, montrent que les fournisseurs de soins de santé de pays à faible revenu, à revenu intermédiaire et à revenu élevé percevaient l'innocuité des vaccins différemment, selon l'énoncé des trois monographies qu'ils lisaient. Moins de la moitié d'entre eux ont classé les vaccins dans la catégorie des produits sûrs d'emploi (12). De nombreux répondants ont donné des commentaires supplémentaires sur la formulation des énoncés de monographies. Nous avons fait une analyse qualitative de ces commentaires pour faire ressortir les thèmes et les suggestions d'amélioration des énoncés de monographies.

## Méthodologie

### Méthodologie de l'étude et sujets

Les professionnels de la santé qui prodiguent des soins prénataux étaient admissibles à répondre à un sondage sur leur perception des énoncés de monographies de produits portant sur l'innocuité des vaccins antigrippaux et leur utilisation chez des femmes enceintes. De septembre à octobre 2015, des participants ont été recrutés à deux conférences sur la santé : la conférence de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, à Vancouver; et la Global Maternal Newborn Health Conference, à Mexico. Pour que les six régions de l'OMS soient représentées, des participants ont été recrutés dans des programmes de formation à l'intention de fournisseurs de la santé locaux en Éthiopie, au Ghana, en Ouganda et au Laos (12). De plus, pour avoir un échantillon diversifié de répondants, un maximum de six participants pouvait être inscrit par pays. Afin de recueillir des données particulières au Canada, nous n'avons fixé aucune limite au nombre de participants canadiens.

### Sondage

La conception du sondage à 10 questions a été décrite précédemment (12). En gros, les répondants devaient lire trois énoncés différents de monographies de vaccins similaires (vaccins antigrippaux inactivés) ayant un profil d'innocuité semblable qui étaient homologués aux États-Unis, au Canada et en France. Les trois vaccins avaient été approuvés par l'OMS en vue de l'approvisionnement par les organismes des Nations Unies. Le premier énoncé mettait l'accent sur l'incertitude : « l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les femmes enceintes [et le vaccin ne doit être utilisé] que s'il est réellement nécessaire » (Fluvirin<sup>MD</sup>, Novartis Vaccines and Diagnostics, Ltd, Liverpool, Royaume-Uni; Fluzone<sup>MD</sup>, Sanofi Pasteur Inc, Swiftwater [Pennsylvanie], États-Unis). Le deuxième énoncé décrivait les conditions d'utilisation du vaccin : « n'utiliser que sur avis médical en tenant compte des bénéfices et des risques pour la mère et le fœtus » (FluLaval<sup>MD</sup>, GlaxoSmithKline, Sainte-Foy [Québec], Canada). Le troisième énoncé correspondait davantage aux recommandations en matière de santé publique : « administrer uniquement le vaccin à partir du deuxième trimestre de grossesse; [limiter l'utilisation tout au long de la grossesse chez les femmes] qui présentent un risque de complication de l'infection » (Vaxigrip<sup>MD</sup>, Sanofi Pasteur Ltd, Lyon, France).



Les répondants devaient ensuite expliquer leur perception de l'innocuité des vaccins décrits dans les énoncés et faire tout autre commentaire sur les renseignements des monographies de produit concernant l'utilisation des vaccins pendant la grossesse. La dernière question était une question ouverte, qui visait à obtenir d'autres commentaires sur les monographies de vaccins. Le sondage a été traduit professionnellement en français et en espagnol, puis de nouveau en anglais.

La version 6.9.1 d'un logiciel de sondage d'opinion (créé par ObjectPlanet, à Oslo, en Norvège) a été utilisée sur un serveur hébergé à Halifax (Nouvelle-Écosse), au Canada.

## Analyse et synthèse

Quatre co-auteurs (C. A., K. A. T., N. E. M. et J. E. G.) ont analysé les réponses en texte libre sur le plan qualitatif en faisant une analyse inductive du contenu selon une méthodologie établie pour cerner les divers thèmes (13). L'un des co-auteurs (C. A.) a ensuite raffiné les thèmes pour plusieurs itérations subséquentes. Les co-auteurs K. A. T., N. E. M. et J. E. G. ont revu et approuvé les thèmes finaux. Les données ont été codées manuellement.

## Éthique

Les aspects éthiques de cette étude ont été approuvés par le comité d'éthique de la recherche de l'IWK Health Centre (approbation n° 1020057) et le Comité de révision d'éthique de la recherche de l'OMS.

## Résultats

En tout, 61 répondants ont donné leurs commentaires sur les renseignements contenus dans les monographies de produits. Huit (14 %) de ces commentaires venaient de Canadiens, et 44 (72 %) venaient de répondants de pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire. Ils venaient de toutes les régions de l'OMS et représentaient une grande diversité de professions et de langues.

Le thème principal était le manque de confiance envers le contenu des monographies de produits et les fabricants de vaccins (**tableau 1**). Selon les répondants, les énoncés étaient « ambigus », non spécifiques et omettaient certains renseignements essentiels. Plusieurs répondants étaient d'avis que les monographies n'étaient pas « à jour » par rapport aux données probantes actuelles. Certains répondants ont déclaré que le contenu des monographies était restreint par les fabricants de vaccins, qui « veulent éviter les poursuites ». Les répondants se sont dits plus portés à faire confiance à des organisations comme l'OMS qu'aux monographies de produits en ce qui concerne les renseignements et les lignes directrices en matière de vaccins.

Les répondants s'accordaient pour dire qu'il y avait un manque de données probantes appuyant l'innocuité des vaccins chez les femmes enceintes. Ils étaient en faveur d'une faible tolérance des risques et de la certitude de l'innocuité lors de l'utilisation chez les femmes enceintes. Certains répondants ont déclaré qu'ils ne seraient à l'aise d'administrer un vaccin que si son innocuité pouvait être garantie. Ils préconisaient des études plus

**Tableau 1 : Principaux thèmes cernés dans la question ouverte : « Avez-vous des commentaires particuliers à ajouter sur les énoncés relatifs à l'innocuité stipulés dans les monographies de vaccins qui pourraient être utilisés chez des femmes enceintes? »**

Thèmes	Exemple
Manque de confiance envers le contenu des monographies	<p>« Les énoncés sont ambigus et ne sont d'aucune aide » – Obstétricien, Canada</p> <p>« Certaines monographies portent à confusion. J'hésite à utiliser ce vaccin chez les femmes enceintes, même si le programme d'immunisation le recommande. Pourquoi la monographie énonce-t-elle un risque, alors que c'est une recommandation du programme? Qui a raison? » – Sage-femme, Éthiopie</p> <p>« Parfois, les monographies ne correspondent pas à la documentation actuelle et peuvent donc entraîner une fausse interprétation de l'efficacité et de l'innocuité » – Obstétricien, Canada</p> <p>« Au lieu d'avoir un énoncé tout fait, tel que "l'innocuité n'est pas démontrée", il faudrait préciser à quels trimestres ne pas administrer le vaccin, ainsi que les effets secondaires qu'il peut causer, pour qu'on puisse bien soupeser les risques et les bienfaits. » – Sage-femme, Botswana</p> <p>« Les monographies devraient être approuvées par des expert[s] du domaine et faire l'objet d'une méta-analyse » – Obstétricien, Inde</p> <p>« Devraient être faciles à lire » – Obstétricien, Indonésie</p>
Manque de confiance envers les fabricants	<p>« En général, les fabricants sont très réticents à donner des conseils [sic] chez les femmes enceintes, ce qui pourrait faire plus de mal que de bien. Je préfère donc, en général, suivre les lignes directrices des organismes de réglementation. » – Obstétricien, Pays-Bas</p> <p>« Comme les monographies sont écrites par des sociétés pharmaceutiques qui veulent aussi éviter les poursuites, je consulte toujours d'autres sources. » – Obstétricien, Suède</p>
Manque de données probantes appuyant l'innocuité des vaccins chez les femmes enceintes	<p>« Les vaccins doivent être testés chez les femmes enceintes pour [que nous puissions] être sûrs [de leur] innocuité. » – Sage-femme, Éthiopie</p> <p>« Il faudrait indiquer clairement que les données viennent d'études de recherche... » – Obstétricien, République démocratique du Congo</p> <p>« Les vaccins ne devraient être utilisés pendant la grossesse que s'ils ne causent aucun tort à la mère ni au bébé. » – Obstétricien, Nigéria</p>

poussées sur l'innocuité des vaccins chez les femmes enceintes tout en reconnaissant les difficultés de telles recherches.

Pour améliorer les monographies, certains répondants souhaitaient que des renseignements plus précis soient indiqués concernant l'efficacité des vaccins et les risques associés à leur utilisation chez les femmes enceintes. D'autres étaient d'avis que les monographies devraient être « faciles à lire » et écrites dans un « langage courant ».



## Discussion

Les résultats semblent indiquer que les fournisseurs de soins de santé ne font pas confiance aux monographies ni aux fabricants. Ceci est inquiétant, car les résultats de notre analyse quantitative montrent que la majorité des fournisseurs de soins de santé lisent des monographies au moins à l'occasion ou dans le cas de nouveaux produits (12).

Les résultats de l'analyse qualitative viennent compléter ceux de l'analyse quantitative, qui montrent que la perception des fournisseurs de soins de santé quant à l'innocuité des vaccins change selon la formulation des énoncés des monographies, et que cette formulation influe sur leurs recommandations en matière de vaccination. Par exemple, après avoir lu l'énoncé stipulant que « l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les femmes enceintes [et le vaccin ne doit être utilisé] que s'il est réellement nécessaire », 38 % des répondants percevaient le vaccin décrit dans l'énoncé comme étant moyennement ou très peu sûr d'emploi, et 18 % des répondants ont indiqué qu'ils ne recommanderaient pas le vaccin s'il était recommandé par les organismes de santé publique nationaux. Par contre, après avoir lu l'énoncé stipulant d'« administrer uniquement le vaccin à partir du deuxième trimestre de grossesse », 28 % des répondants percevaient le vaccin comme non sûr d'emploi, et 12 % ne le recommanderaient pas. Environ 75 % des répondants ont indiqué que la façon dont l'énoncé était formulé avait une incidence sur leurs recommandations en matière de vaccination pendant la grossesse (12).

Selon notre hypothèse, le fait que les fournisseurs de soins de santé ont l'impression que les fabricants restreignent le contenu des monographies et que les monographies contredisent les recommandations du CCNI contribue à leur méfiance envers les renseignements indiqués dans les monographies.

Les répondants ont exprimé le souhait d'avoir des monographies plus informatives, rédigées de façon claire, qui donnent des lignes directrices sur l'utilisation des vaccins. Les fournisseurs de soins de santé semblent donc souhaiter que les monographies comprennent des renseignements plus détaillés sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins chez les femmes enceintes. Les commentaires des répondants selon lesquels les monographies devraient être faciles à comprendre pour tout un chacun montrent bien la difficulté de réviser ces ouvrages.

Les organismes de réglementation et de santé publique, ainsi que le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination de l'OMS, commencent à reconnaître que les différences entre les monographies et les recommandations des GTCV (p. ex. le CCNI) ont une incidence sur l'utilisation des vaccins. Ils ont donc fait appel aux ANR et aux GTCV pour abolir ces différences (14,15). L'OMS et plusieurs ANR ont mis au point des lignes directrices pour interpréter les sous-sections des monographies portant sur l'utilisation des vaccins chez les femmes enceintes et ont commencé à revoir la formulation des monographies (14,16). Ces démarches, cependant, ont été faites sans la collaboration des utilisateurs finaux (p. ex. les fournisseurs de soins de santé de première ligne).

Avec l'appui de l'Agence de la santé publique du Canada et la collaboration de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, nous avons adopté une démarche interdisciplinaire

visant à modifier la formulation des monographies pour montrer plus clairement aux fournisseurs de soins de santé la qualité et la spécificité des données probantes appuyant l'innocuité et l'efficacité des vaccins chez les femmes enceintes, et ainsi favoriser l'utilisation des vaccins fondée sur des données probantes. Cette étude a suscité la collaboration directe de fournisseurs de soins de santé, d'experts en santé publique, d'épidémiologistes, de juristes, de spécialistes en sciences sociales, de régulateurs de Santé Canada et d'autres intervenants clés. Nous pensons que le travail accompli contribuera à normaliser la formulation des énoncés des monographies de vaccins ayant un profil d'innocuité et des degrés de données probantes semblables, au Canada et partout ailleurs. Ce sera une première étape importante pour améliorer les monographies et susciter plus de confiance de la part des fournisseurs de soins de santé canadiens envers les recommandations en matière de vaccination chez les femmes enceintes.

De plus, les résultats suggèrent qu'il y a un besoin pour Santé Canada de collaborer avec les fabricants et des évaluateurs indépendants pour mettre à jour le contenu des monographies, de façon à ce qu'il corresponde aux dernières données probantes. Pour ce faire, ils pourraient ajouter un hyperlien vers les recommandations du CCNI dans les monographies pour que les lecteurs aient accès aux lignes directrices les plus à jour en matière d'utilisation des vaccins. Nous encourageons aussi Santé Canada et le CCNI à participer à des initiatives internationales visant à abolir les différences entre les monographies et les recommandations en matière de santé publique. Santé Canada pourrait envisager, en collaboration avec les ANR, d'imposer des mises à jour à intervalles réguliers aux fabricants. Enfin, des études plus poussées sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins chez les femmes enceintes et une surveillance active accrue des effets indésirables chez les femmes enceintes et les nourrissons doivent être réalisées pour veiller à ce que les monographies et les recommandations du CCNI soient appuyées par des données probantes de grande qualité tout au long du cycle de vie des vaccins.

Cette étude a ses limites. Le recours à un échantillonnage de proximité a peut-être créé des biais de sélection et de réponse. Les participants recrutés aux deux conférences n'étaient pas forcément représentatifs des travailleurs de la santé de première ligne, au Canada ou ailleurs. La plupart des commentaires ont été formulés par des répondants de pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire, qui ont parfois un point de vue différent des fournisseurs de soins de santé canadiens. Cependant, les réponses aux questions à choix multiples étaient semblables, quels que soient le revenu du pays et la région de l'OMS (12).

## Conclusions

La formulation ambiguë et des énoncés des monographies qui ne sont pas à jour pourraient, au lieu de favoriser l'utilisation des vaccins fondée sur des données probantes, nuire à l'adoption de la vaccination chez les femmes enceintes au Canada. Santé Canada, le CCNI et les fabricants de vaccins doivent envisager d'adopter des pratiques exemplaires pour formuler le contenu des monographies de façon à présenter clairement les risques et les bienfaits de la vaccination pendant la grossesse, pour que les fournisseurs de soins de santé puissent bien le comprendre.



## Déclaration des auteurs

K. A. T. – Conceptualisation, recherche, analyse, rédaction – première ébauche  
 C. A. – Recherche, analyse, rédaction – révision et édition  
 J. G. – Analyse et interprétation, rédaction – révision et édition  
 H. S., J. M. et S. A. M. – Recherche, rédaction – révision et édition  
 N. E. M. – Conceptualisation, recherche, analyse, rédaction – révision et édition

## Conflit d'intérêt

K. A. T. a reçu un soutien à la recherche et des frais de consultation de Pfizer ainsi que des subventions à la recherche de GlaxoSmithKline en dehors du travail soumis. S. A. M. a reçu des subventions à la recherche de GlaxoSmithKline et de Pfizer en dehors du travail soumis. Aucun autre auteur ne signale de conflit d'intérêts.

## Collaborateurs

Les auteurs tiennent à remercier Poh Chua de son aide technique experte et les D<sup>rs</sup> Justin Ortiz et Philipp Lambach de l'examen critique du protocole de l'étude et du questionnaire.

## Financement

Cette étude a été financée par une subvention de l'Initiative de l'Organisation mondiale de Santé pour la recherche sur les vaccins.

## Références

- Comité consultatif national de l'immunisation. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018. Guide canadien d'immunisation. Ottawa (ON): ASPC;2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html>
- Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, Batra M, Beauté J, Beutels P, Bhat N, Bhutta ZA, Cohen C, De Mucio B, Gessner BD, Gravett MG, Katz MA, Knight M, Lee VJ, Loeb M, Luteijn JM, Marshall H, Nair H, Pottie K, Salam RA, Savitz DA, Serruya SJ, Skidmore B, Ortiz JR; WHO taskforce to evaluate influenza data to inform vaccine impact and economic modelling. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: final report of a World Health Organization working group. *Vaccine* 2017 Oct;35(43):5738–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.037>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867508)
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of immunization during pregnancy. A review of the evidence. Geneva Switzerland:WHO;2014. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23277en/>
- Fell DB, Platt RW, Lanes A, Wilson K, Kaufman JS, Basso O, Buckeridge D. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG* 2015 Jan;122(1):17–26. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12977>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040307)
- McMillan M, Porritt K, Kralik D, Costi L, Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine* 2015 Apr;33(18):2108–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.068>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758932)
- Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, Lassi ZS, Bhutta ZA. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun;6(6):CD009982. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009982.pub2>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26059051)
- Palache A, Oriol-Mathieu V, Fino M, Xydia-Charmant M; Influenza Vaccine Supply task force (IFPMA IVS). Seasonal influenza vaccine dose distribution in 195 countries (2004–2013): little progress in estimated global vaccination coverage. *Vaccine* 2015 Oct;33(42):5598–605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.082>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26368399)
- Legge A, Dodds L, MacDonald NE, Scott J, McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *CMAJ* 2014 Mar;186(4):E157–64. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.130499>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396098)
- Santé Canada. Ligne Directrice - Monographies de produit. Ottawa (ON); Santé Canada:2016. [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp/mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm\\_mp\\_2013-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp/mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.pdf)
- World Health Organization. WHO prequalified vaccines. Geneva Switzerland; WHO:2018. [https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/Browse.aspx?nav=3](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/Browse.aspx?nav=3). (Accessed 11 Apr, 2018)
- Proveaux T, Lambach P, Ortiz JR, Hombach J, Halsey NA. Review of prescribing information for influenza vaccines for pregnant and lactating women. *Vaccine* 2016 Oct;34(45):5406–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.042>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595450)
- Top KA, Arkell C, Scott H, McNeil SA, Mannerfeldt J, Ortiz JR, Lambach P, MacDonald NE. Effect of package insert language on health-care providers' perceptions of influenza vaccination safety during pregnancy. *Lancet Glob Health* 2016 Oct;4(10):e690–1. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30182-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30182-6). PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633430)
- Mayan MJ. Essentials of Qualitative Inquiry. Walnut Creek, CA, USA: Left Coast Press Inc.; 2009.
- Gruber MF. The US FDA pregnancy lactation and labeling rule - Implications for maternal immunization. *Vaccine* 2015 Nov;33(47):6499–500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.107>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256527)
- Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2013 -- conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2014 Jan;89(1):1–20. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466571)
- Expert Committee on Biological Standardization. Appendix 8. Labelling information of inactivated influenza vaccines for use in pregnant women. Addendum to Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 927. Geneva, Switzerland:WHO;2017. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23327en/s23327en.pdf>





# Essais précliniques sur un vaccin contre la fièvre de Lassa

L Banadyga<sup>1</sup>, DR Stein<sup>1,2</sup>, X Qiu<sup>1,2</sup>, D Safronetz<sup>1,2,\*</sup>

## Résumé

Le virus Lassa constitue une menace persistante pour la santé à l'échelle mondiale et est responsable d'environ un demi-million de cas de fièvre de Lassa chaque année en Afrique occidentale. Bien que la plupart des cas soient légers, la maladie entraîne une morbidité importante et jusqu'à 5 000 décès par année. Depuis 2015, le Nigéria est aux prises avec une épidémie grave et étendue de fièvre de Lassa, ce qui laisse craindre un débordement dans d'autres pays atteignant l'ampleur de l'épidémie du virus Ébola en Afrique occidentale de 2013 à 2016. Malgré le fardeau qu'impose la fièvre de Lassa en matière de santé publique, tant en Afrique qu'ailleurs dans le monde, il n'existe toujours pas de traitement ni de vaccin approuvés sur le plan clinique pour traiter ou prévenir la maladie. Néanmoins, des candidats-vaccins prometteurs ont été mis au point au cours des dernières années, et des efforts politiques et sociaux grandissants sont déployés pour favoriser l'homologation d'au moins un de ces candidats.

Cet article décrit un candidat-vaccin contre le virus Lassa en cours de mise au point par le Laboratoire national de microbiologie du Canada. Élaboré à partir du virus vivant atténué de la stomatite vésiculaire (VSV) utilisé comme base vaccinale pour produire un vaccin efficace contre le virus Ébola, le vaccin contre le virus Lassa à base de VSV suscite une réponse immunitaire puissante et protectrice contre le virus Lassa. En effet, le vaccin confère une protection à 100 % chez le modèle primate non humain « de référence » pour la fièvre de Lassa, induisant des réponses immunitaires humorale et cellulaire. En outre, des études ont montré qu'une seule dose du vaccin offrirait une protection universelle contre de nombreuses souches du virus. Selon d'autres études, l'immunité pré-existante au VSV ne semble avoir aucune incidence sur l'immunisation utilisant le VSV comme base vaccinale. La prochaine étape de la mise au point du vaccin contre le virus Lassa à base de VSV est l'évaluation de l'innocuité et la détermination de la posologie du vaccin dans le cadre d'essais cliniques de phase I chez l'humain.

**Citation proposée :** Banadyga L, Stein DR, Qiu X, Safronetz D. Essais précliniques sur un vaccin contre la fièvre de Lassa. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44(6):155-64.

<https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i06a04f>

**Mots-clés :** virus Lassa; fièvre de Lassa; virus de la stomatite vésiculaire; vaccin; essais précliniques

## Introduction

L'épidémie du virus Ébola de 2013 à 2016 en Afrique occidentale a démontré qu'une épidémie survenant à un endroit donné peut représenter une menace partout (1). Responsable de près de 29 000 cas et de plus de 11 000 décès, le virus Ébola a ravagé la Sierra Leone, le Libéria et la Guinée, et la maladie s'est finalement propagée dans de nombreux pays avoisinants et dans certains pays occidentaux, dont les États-Unis (2). Par ailleurs, l'épidémie a non seulement détruit l'infrastructure de santé publique de l'Afrique occidentale, mais aussi mis à rude épreuve les interventions mondiales de santé. En effet, des milliers de travailleurs de la santé du monde entier ont été déployés en Afrique occidentale, où ils ont supporté un fardeau disproportionné et où plus de 50 % des personnes infectées par le virus Ébola ont succombé à la maladie (3). L'ampleur et la gravité de cette épidémie sont dues en partie à l'absence de traitement approuvé sur le plan clinique ou de vaccin pour la prévenir.

À la suite de l'épidémie du virus Ébola ainsi que celle du virus Zika en 2015, la Bill and Melinda Gates Foundation a reconnu la nécessité d'avoir des capacités de pointe en matière de préparation en cas d'épidémie à l'échelle mondiale. En collaboration avec le Wellcome Trust, le Forum économique mondial et les gouvernements de la Norvège et de l'Inde, la Bill and Melinda Gates Foundation a mis sur pied la Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations en 2016. Le principal objectif de cette coalition était de financer la mise au point de vaccins prometteurs contre les agents pathogènes émergents pouvant causer d'importantes épidémies dans un avenir proche, afin d'accélérer le processus menant aux essais cliniques de phase III en cas d'épidémie. Un des agents pathogènes retenus pour le financement et le développement accélérés par la Coalition était le virus Lassa.

## Affiliations

<sup>1</sup> Programme des zoonoses et pathogènes spéciaux, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

<sup>2</sup> Département de microbiologie médicale et des maladies infectieuses, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

**\*Correspondance :** david.safronetz@canada.ca



Le virus Lassa, un virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire enveloppé de la famille des *Arenaviridae*, est responsable de la fièvre virale hémorragique appelée fièvre de Lassa. Habituellement, le virus se transmet par l'exposition à l'urine ou aux excréments de rats du Natal infectés, quoiqu'il puisse aussi se propager d'un humain à l'autre par contact direct avec du sang, de l'urine, des excréments ou d'autres sécrétions organiques contaminées. Après une période d'incubation d'une à trois semaines, la maladie se manifeste par l'apparition graduelle de fièvre, de malaise et de douleurs musculaires et articulaires. À mesure que la maladie évolue, la fièvre et la myalgie s'intensifient, et les patients peuvent se retrouver dans un état de prostration. La diarrhée, les vomissements et d'autres perturbations gastro-intestinales sont courants, tout comme la douleur rétrosternale et la toux. Les manifestations hémorragiques sont peu fréquentes, mais évoquent un pronostic défavorable. Il en va de même pour l'œdème du visage et l'épanchement pleural. Les cas les plus graves mènent au choc et au décès, tandis que dans les cas non fatals, qui se résolvent au bout de deux à trois semaines, la surdité est courante et souvent permanente (4).

On compte environ 300 000 à 500 000 cas de fièvre de Lassa en Afrique occidentale chaque année, ce qui en fait une des fièvres virales hémorragiques les plus prévalentes chez l'humain (5,6). Bien que seulement 1 à 2 % de ces cas soient mortels, l'ampleur des infections porte le nombre global de morts à plusieurs milliers par année. La fièvre de Lassa se limite surtout aux pays de l'Afrique occidentale, à savoir la Sierra Leone, le Libéria, la Guinée et le Nigéria; cependant, des cas d'infection par le virus Lassa qui se propage ailleurs dans le monde, parallèlement aux cas de transmission entre humains, ont été largement documentés (7-10). Depuis 2015, le Nigéria est aux prises avec une éclosion prolongée de fièvre de Lassa, ce qui fait craindre une autre épidémie pouvant rivaliser avec la portée de l'éclosion récente du virus Ébola en Afrique occidentale. Depuis le début de 2018, le virus Lassa est à l'origine de milliers de cas soupçonnés, de 413 cas confirmés, de 9 cas probables et de 114 décès. En comptant les cas confirmés et probables, l'éclosion survenue au Nigéria est liée à un taux de mortalité extrêmement élevé, soit de 25 % (11).

Malgré le fardeau important qu'impose le virus Lassa en matière de santé publique dans le monde, le virus demeure sous-étudié, sans aucun traitement ni vaccin approuvé. Néanmoins, plusieurs candidats-vaccins contre le virus Lassa ont été retenus et doivent être testés dans des essais cliniques, y compris le vaccin contre le virus Lassa en cours de mise au point par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) du Canada. Ce vaccin est fabriqué à partir d'un virus de la stomatite vésiculaire (VSV) répliquatif qui s'est avéré extrêmement efficace chez les modèles animaux de fièvre de Lassa. Dans cette présentation générale, nous traiterons des essais précliniques sur le vaccin contre le virus Lassa à base de VSV dans le contexte du vaccin contre le virus Ébola mis au point à partir de la même base vaccinale. Nous décrirons aussi d'autres candidats-vaccins prometteurs contre le virus Lassa.

## Contexte

### Virus de la stomatite vésiculaire comme base vaccinale

Les vaccins les plus efficaces sont habituellement fabriqués à partir d'un virus vivant atténué. Ces vaccins, comme le vaccin contre la rougeole, sont souvent plus efficaces pour induire une réponse immunitaire protectrice et une immunité durable que les vaccins viraux inactivés ou sous-unitaires. Une des démarches adoptées pour créer des vaccins vivants atténués repose sur l'utilisation d'un « squelette » viral relativement inoffensif comme base vaccinale pour transporter les antigènes d'un autre virus plus pathogène. Au LNM, nous travaillons avec le VSV comme base vaccinale pour divers virus, dont le virus Ebola, le virus de Marburg (MARV) et le virus Lassa.

Les vésiculovirus ont leur propre genre au sein de la famille des *Rhabdoviridae* et causent des maladies principalement chez les mammifères et les poissons (12). Dans l'hémisphère occidental, deux vésiculovirus prédominent : le virus de la stomatite vésiculaire de sérotype Indiana et le virus de la stomatite vésiculaire de sérotype New Jersey (13). Les deux VSV sont transmis par des insectes et causent la stomatite vésiculaire chez le cheval, le bétail et le porc, qui se traduit par l'apparition de lésions érosives sur la langue, les gencives, les lèvres, les sabots et les mamelles des animaux infectés (14). Chez l'humain, l'infection par le VSV est aussi possible, mais peu fréquente et peut ressembler à une grippe spontanément résolutive avec ou sans lésions vésiculaires (15-17). Étant donné que son tableau clinique est comparable à celui de la fièvre aphteuse chez les animaux d'élevage, le VSV est considéré comme une maladie à déclaration obligatoire par le gouvernement du Canada.

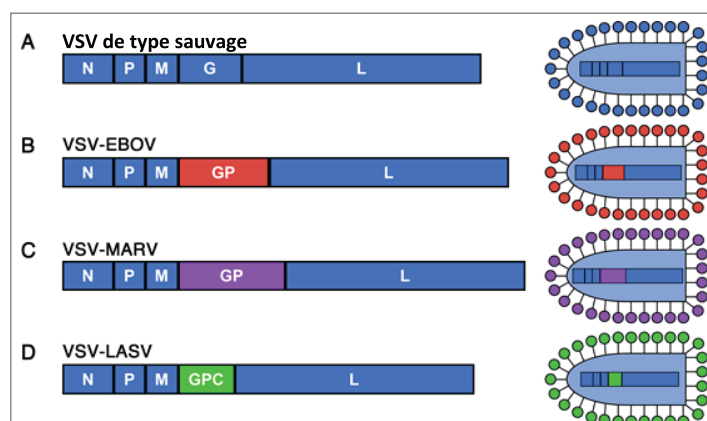
L'élaboration d'un système permettant de concevoir un nouveau VSV recombinant à partir d'ADN plasmidique (18,19) a grandement augmenté l'utilité du VSV comme base vaccinale (20). Le VSV de type sauvage possédait déjà plusieurs qualités qui le rendait approprié comme vecteur de vaccin, et la capacité de concevoir un VSV recombinant en a seulement augmenté l'utilité. Le génome du VSV tolère l'ajout de nombreux transgènes de grande taille, qui servent d'antigènes vaccinaux (21,22), et le virus en soi est capable de se répliquer de manière à atteindre des titres plus élevés dans divers types de cellules (23-25), ce qui facilite la production de vaccins. Par ailleurs, l'infection par le VSV induit de fortes réponses humorales et cellulaires (26-28), favorisant ainsi une réponse immunitaire robuste contre le transgène incorporé; l'immunité pré-existante chez l'humain étant rare (15-17), l'efficacité du vaccin se trouve maximisée. En outre, le VSV se réplique dans le cytoplasme sans intermédiaire ADN, ce qui exclut la possibilité d'une recombinaison génétique avec la cellule hôte. Le génome du VSV n'étant pas segmenté, la possibilité d'une transformation génétique est écartée. Par conséquent, vu le potentiel du VSV comme vecteur de vaccin sûr et efficace, il n'est pas étonnant que ce système ait été largement exploité pour fabriquer des vaccins contre de nombreux virus, notamment le VIH dont les premières évaluations chez l'humain sont déjà terminées (29).

Le LNM emploie une variante notable du VSV comme base vaccinale, appelée VSVΔG, car il lui manque la glycoprotéine virale (G) qui favorise la pénétration du virus et sert de principal



facteur de pathogénicité du virus. Le retrait de la glycoprotéine du VSV permet non seulement d'atténuer le virus en éliminant son potentiel infectieux au niveau du système nerveux, mais aussi d'y substituer une glycoprotéine virale analogue, ce qui entraîne une puissante réponse immunitaire dirigée contre un antigène cible important. Cette stratégie a été appliquée à la mise au point du vaccin contre le virus Ebola à base de VSV. De fait, un essai clinique de phase III de petite envergure a démontré récemment que ce vaccin est efficace à 100 % contre l'infection par le virus Ebola (30). Les travaux du LNM menés sur le vaccin contre le virus Lassa sont fondés sur l'architecture du VSVΔG (figure 1).

**Figure 1 : Virus de la stomatite vésiculaire comme base vaccinale**



(A) Un schéma organisationnel du génome du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) de type sauvage est présenté à gauche, avec les cadres de lecture ouvert pour la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la porine ou protéine matricielle (M), la glycoprotéine (G) et une grosse protéine, l'ARN polymérase ARN-dépendante (L). Un schéma du virion du VSV est présenté à droite, avec le génome enchâssé dans le virion à ogive cloutée (avec la glycoprotéine). (B) Un schéma organisationnel du génome du virus Ebola à base de VSV (VSV-EBOV) est présenté à gauche, avec le cadre de lecture ouvert pour la glycoprotéine du virus Ebola qui remplace la glycoprotéine (GP) du VSV. Un schéma du virion du VSV est présenté à droite, avec le génome enchâssé dans le virion à ogive cloutée (avec la glycoprotéine). (C) Un schéma organisationnel du génome du virus de Marburg à base de VSV (VSV-MARV) est présenté à gauche, avec le cadre de lecture ouvert pour la glycoprotéine du virus de Marburg qui remplace la glycoprotéine (GP) du VSV. Un schéma du virion du VSV est présenté à droite, avec le génome enchâssé dans le virion à ogive cloutée (avec la glycoprotéine). (D) Un schéma organisationnel du génome du virus Lassa (VSV-LASV) est présenté à gauche, avec le cadre de lecture ouvert pour le précurseur de la glycoprotéine (GPC) du virus Lassa qui remplace la glycoprotéine du VSV. Un schéma du virion du VSV est présenté à droite, avec le génome enchâssé dans le virion à ogive cloutée (avec le précurseur de la glycoprotéine).

## Mise au point des vaccins à base de virus de la stomatite vésiculaire contre Ebola et la fièvre de Lassa

La mise au point du vaccin à base de VSV contre le virus Lassa est étroitement liée à celle du vaccin contre le virus Ebola à base de VSV. L'origine des deux vaccins peut être retracée dans un seul article. En 2004, Garbutt et ses collègues ont publié le premier article sur les VSV répliatifs (sérotypage Indiana; VSVI) exprimant les glycoprotéines du virus Ebola, du virus de Marburg ou du virus Lassa, appelés VSV-EBOV, VSV-MARV et VSV-LASV, respectivement (31). Les trois virus présentaient une cinétique de croissance légèrement atténuée comparativement au VSV de type sauvage et exprimaient fortement leur glycoprotéine. Ils présentaient également le profil de traitement protéolytique prévu. De plus, aucun VSV n'a rendu malades les souris, ce qui indiquerait qu'ils ne sont pas pathogènes. Garbutt et ses collègues ont ensuite administré une dose mortelle de

virus Ebola adapté à la souris aux trois groupes de souris 28 jours après l'inoculation initiale du VSV. Toutes les souris ont été malades et ont succombé à l'infection, sauf celles qui ont reçu le VSV-EBOV au départ. Il s'agit de la première indication que le VSV peut être utilisé comme base vaccinale pour susciter une réponse immunitaire contre une glycoprotéine hétérologue qui, à son tour, peut protéger l'animal contre la maladie.

Peu de temps après la démonstration de l'efficacité du vaccin VSV-EBOV chez les souris (31), le même groupe de chercheurs a publié un article caractérisant pour la première fois le vaccin VSV-LASV chez des primates non humains (32). Des macaques de Buffon ont reçu une dose unique du vaccin VSV-LASV par voie intramusculaire. Les animaux n'ont présenté aucun signe de maladie et n'ont pas excrété le virus vaccinal, ce qui met en évidence l'innocuité de ce vecteur. Vingt-huit jours plus tard, les animaux ont été exposés au virus Lassa. Tous les animaux vaccinés ont survécu, et aucun n'a présenté de signes de la fièvre de Lassa. Le vaccin a semblé induire une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire, et il n'y a eu aucune différence marquée quant aux paramètres chimiques du sang et hématologiques des animaux avant et après l'exposition au virus Lassa. Par contre, deux animaux témoins ayant reçu le vaccin VSV-EBOV ont présenté des manifestations cliniques correspondant à celles de la fièvre de Lassa et ont succombé à la maladie, sans toutefois présenter une réponse immunitaire au virus Lassa décelable. Cette étude offrait une démonstration préliminaire – mais très prometteuse – de l'efficacité du vaccin VSV-LASV; cependant, il aura fallu près de dix ans avant que des essais de suivi soient effectués.

En 2013, le virus Ebola est apparu pour la première fois en Afrique occidentale et a provoqué une épidémie sans précédent. Ce virus était désormais présent, et possiblement endémique, dans la même région géographique que celle du virus Lassa. Il y avait des doutes quant à l'efficacité d'une seule base vaccinale si elle était utilisée dans des vaccins séparés contre de multiples agents pathogènes. Pour résoudre cette question, Marzi et ses collègues (33) ont administré à un groupe de trois macaques de Buffon une dose unique du vaccin VSV-LASV et ont exposé les animaux au virus Lassa 28 jours plus tard. Aucun animal n'a présenté de signes de maladie et l'absence de forte réponse des anticorps laisse penser que la vaccination a induit une immunité stérile ou quasi stérile. Soixante jours plus tard, les trois mêmes animaux ont reçu une dose unique du vaccin VSV-EBOV, puis ont été exposés au virus Ebola. Malgré des titres d'anticorps dirigés contre le VSV plus élevés au moment de la deuxième vaccination, les trois animaux bénéficiaient d'une protection complète contre l'infection par le virus Ebola et présentaient une forte réponse immunitaire. Par conséquent, l'immunité pré-existante contre le squelette du VSV n'a pas altéré l'efficacité du vaccin, indiquant que plusieurs vaccins à base de VSV peuvent vraisemblablement être utilisés au sein d'une même population.

Il restait à savoir si un seul vaccin VSV-LASV permettait de prévenir la maladie causée par de multiples isolats du virus Lassa puisque celui-ci présente une grande diversité génétique parmi les virus géographiquement dispersés (34). Safronetz et ses collaborateurs (35) se sont penchés sur la question en commençant par utiliser un modèle cobaye pour l'infection par le virus Lassa, démontrant que le vaccin VSV-LASV conférerait une protection complète aux animaux contre trois isolats hétérologues du virus Lassa : Z-132 (du Libéria), Soromba-R



(du Mali) et Pinneo (du Nigéria). De même, la vaccination par le VSV-LASV a conféré une protection aux macaques de Buffon contre l'exposition mortelle à la souche Z-132 du virus Lassa. Ces résultats indiquent qu'un seul vaccin peut offrir une protection universelle contre toutes les souches du virus Lassa et peut être déployé dans toute la région où le virus Lassa est endémique, ce qui touche au moins neuf pays et des centaines de millions de personnes.

## Essais précliniques sur les vaccins à base de virus de la stomatite vésiculaire

Les essais précliniques sur le vaccin VSV-LASV utilisant divers modèles animaux, dont des primates non humains, ont démontré que ce vaccin est sûr et efficace pour susciter une réponse immunitaire qui confère une protection assez large contre le virus Lassa, et ce, malgré une immunité pré-existante contre le VSV. Même si le VSV-LASV est prometteur, les essais cliniques sur ce vaccin ne sont toujours pas commencés. Néanmoins, le VSV comme base vaccinale a été largement testé avec le vaccin VSV-EBOV, qui a fait l'objet d'essais précliniques et cliniques rigoureux (36,37), dont des essais cliniques de phase III chez les humains ayant démontré qu'il est efficace à 100 % (30). Parallèlement, le vaccin VSV-MARV a fait l'objet de nombreux essais précliniques (38), et des vaccins à base de VSV ont été mis au point contre d'autres filovirus, dont le virus Soudan et le virus Bundibugyo (39,40), qui se sont tous révélés extrêmement efficaces en prophylaxie (36-38). D'ailleurs, les travaux effectués sur les vaccins contre les filovirus à base de VSV au cours des dernières années ont grandement contribué à la compréhension de l'infection par les filovirus et du VSV comme base vaccinale.

Les recherches sur le vaccin VSV-EBOV ont démontré que la formation d'anticorps est un corrélat essentiel à la protection (41). Des études sur le vaccin VSV-MARV indiquent que l'immunité vaccinale est durable et reste efficace au moins 14 mois chez le modèle primate non humain (42). En outre, le vaccin VSV-EBOV, et par extension, le squelette du VSVΔG, s'est révélé sûr chez les animaux immunodéprimés (c.-à-d. primates non humains infectés par le virus de l'immunodéficience simienne-humaine) et les animaux d'élevage (43,44). Vu le peu de protection interspécies qu'offrent les vaccins monovalents à base de VSV, des vaccins unidose trivalents et monovalents mélangés ont aussi été mis au point et se sont avérés 100 % efficaces, ce qui laisse penser que le VSV comme base vaccinale peut être manipulé et optimisé pour offrir une protection contre plusieurs virus à la fois (22,39). Enfin, des essais cliniques de phase I, II et III ont confirmé l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin VSV-EBOV, et ce, même à des doses élevées (25,30,45-49). Il convient de noter que des effets indésirables ont été observés dans de rares cas (30); une incidence relativement élevée d'arthrite, de dermatite et de vascularite induites par le vaccin a été signalée dans un essai clinique de phase I (45,46).

## Évaluation du risque pour les animaux d'élevage

L'utilisation d'un vaccin vivant à base de VSV touche non seulement les humains qui le reçoivent, mais aussi possiblement les animaux entrant en contact avec des humains vaccinés. Étant donné que l'infection par le VSV chez les animaux d'élevage est une maladie à déclaration obligatoire, l'utilisation d'un vaccin à

base de VSV implique que les animaux d'élevage peuvent être touchés, ce qui peut provoquer une crise agricole ayant des répercussions réglementaires. Pour résoudre cette question, de Wit et ses collègues (44) ont inoculé des doses élevées du VSV-EBOV ou du VSV de type sauvage à des cochons et ont surveillé les animaux pour déceler des signes d'infection ou de maladie. Fait étonnant, peu importe le virus utilisé pour l'infection, une réplication virale a été décelée chez une minorité d'animaux, il n'y avait pas de virémie, l'excrétion du virus était minime et aucun animal n'a présenté de signes manifestes d'infection. Vu l'absence de maladie chez les cochons après l'inoculation directe du virus, il est peu probable qu'un humain vacciné puisse transmettre le virus à un cochon, qui causerait une infection productive accompagnée de signes manifestes de maladie. Par ailleurs, même en cas de transmission dans ce contexte, le virus vaccinal est peu susceptible de subsister au sein de la population animale. Cette étude confirme l'innocuité des vaccins à base de VSV et donne à penser que le risque pour la santé des animaux d'élevage est minime.

## Solutions de rechange au vaccin contre la fièvre de Lassa à base de virus de la stomatite vésiculaire

Afin de trouver un vaccin sûr et efficace contre le virus Lassa, différentes bases vaccinales ont été mises au point au cours des dernières décennies (50,51) (**tableau 1**). Les vaccins contenant un virus de la vaccine répliquatif comme vecteur codant pour la nucléoprotéine et/ou la glycoprotéine du virus Lassa faisaient partie des premières bases vaccinales conçues et ont démontré une efficacité raisonnable chez les cobayes et les primates non humains (52-56). Étant donné la nature immunodépressive du virus de la vaccine, cette base vaccinale a été abandonnée en cours de mise au point pour des raisons d'innocuité, surtout chez les individus immunodéprimés (51). La souche 17D du virus de la fièvre jaune (YF17D), codant pour la glycoprotéine ou des sous-unités de la glycoprotéine du virus Lassa, a aussi été utilisée dans un vaccin contre le virus Lassa, quoique son immunogénicité soit faible et peu efficace chez les primates non humains (50,57,58). De même, le virus Lassa inactivé n'a pas conféré de protection contre une fièvre de Lassa mortelle chez les primates non humains (59). Les réplicons de l'arbovirus, qui sont des molécules d'ARN autorépliquables exprimant des antigènes étrangers plutôt que des protéines structurales de l'arbovirus et enveloppées dans des particules pseudovirales, ont donné des résultats prometteurs comme vaccins contre le virus Lassa. Ils favorisent entre autres la réponse des lymphocytes T CD8+ et confèrent une protection complète aux cobayes, mais d'autres précisions doivent être apportées à leur caractérisation (60-62). Fait à noter, un vaccin contre le virus Lassa à base d'ADN a offert une protection complète contre ce virus chez les cobayes et les primates non humains, mais devait être administré plusieurs fois, ce qui ne serait pas commode dans les régions où le virus Lassa est endémique (63-65).

En plus du vaccin VSV-LASV, le candidat-vaccin contre le virus Lassa le plus perfectionné utilise comme base un virus réassorti à partir du virus Lassa et du virus Mopeia (qui serait non pathogène) (50,51). Le clone ML29 possède du matériel génétique provenant du virus Mopeia et du virus Lassa – notamment les gènes codant pour la nucléoprotéine et la





Tableau 1 : Candidats-vaccins contre le virus Lassa et leur évaluation chez des modèles animaux

Base vaccinale	Antigène du virus Lassa	Efficacité chez les cobayes	Efficacité chez les primates non humains	Références
Vaccins réplicatifs				
Virus de la vaccine (Lister)	N	Survie de 100 %	-	55
Virus de la vaccine (NYBH)	GPC	Survie de 100 %	-	54
		-	Survie de 100 % (rhésus)	53
		Survie de 79 %	-	52
		-	Survie de 67 % (de Buffon) Survie de 100 % (rhésus)	51
	GP1	-	Survie de 0 % (de Buffon)	51
	GP2	-	Survie de 0 % (de Buffon)	51
	GP1 et GP2 (vecteurs distincts)	-	Survie de 100 % (rhésus)	51
	N	Survie de 58 %	Survie de 0 % (de Buffon) Survie de 43 % (rhésus)	51,52
	N et GPC (vecteurs distincts)	58% survival	Survie de 75 % (de Buffon) Survie de 100 % (rhésus)	51,52
	N et GPC (même vecteur)	-	Survie de 100 % (rhésus)	51
VSV	GPC	Survie de 100 %	Survie de 100 % (de Buffon)	31,32,34
	N	Survie de 67 %	-	34
ML29	N et GPC (même vecteur)	Survie de 100 %	Survie de 100 % (marmousets)	66,67,68
YFV17D	GPC	Survie de 80 %	Survie de 0 % (marmousets)	57,69
	GP1 et GP2 (même vecteur)	Survie de 83 %	-	56
Autres vaccins				
Virus Lassa inactivé	Virus Lassa inactivé	-	Survie de 100 %	58
Réplicon de l'arbovirus	N	Survie de 100 %	-	60
	GPC	Survie de 100 %	-	60
	N et GPC (vecteurs distincts)	Survie de 100 %	-	60
	GPC et GP de EBOV (même vecteur)	Survie de 100 %	-	60
ADN/électroporation	GPC	Survie de 83 à 100 %	Survie de 100 %	62–64

Abréviations : EBOV, virus Ebola; GP, glycoprotéine; GP1, glycoprotéine 1; GP2, glycoprotéine 2; GPC, précurseur de la glycoprotéine; LASV, virus Lassa; N, nucléoprotéine; NYBH, New York Board of Health; VSV, virus de la stomatite vésiculaire; YF17D, souche 17D du virus de la fièvre jaune; « - », pas fait

glycoprotéine de ce dernier – et comporte plusieurs autres mutations ponctuelles qui atténueraient davantage le virus (66,70,71). La vaccination par le clone ML29 s'est révélée sûre et suscite une réponse immunitaire puissante et protectrice contre le virus Lassa. En effet, le clone ML29 offre une protection complète chez les cobayes et les primates non humains, demeure efficace lorsqu'il est administré jusqu'à deux jours suivant l'infection et est sûr chez les animaux immunodéprimés. Il semble stable sur le plan génétique et n'a pas de prédisposition au réassortiment avec le virus Lassa pathogène (67,68,70,72,73); cependant, jusqu'à tout récemment, le clone ML29 a été classé par les Centers for Disease Control des États-Unis comme un agent pathogène du groupe de risque 3, indiquant que d'autres études de validation de l'innocuité seraient nécessaires.

## Discussion

Le virus Lassa cause des centaines de milliers d'infections chaque année et des milliers de décès (5). Malgré la menace évidente que représente le virus Lassa en matière de santé publique, le virus et la maladie qui en résulte demeurent sous-étudiés. C'est en grande partie pour cette raison que l'Organisation mondiale de la santé a ajouté l'infection par le virus Lassa comme maladie prioritaire à son projet R&D visant à améliorer la coordination de la recherche dans le monde, à accélérer l'élaboration de contre-mesures et à fournir un cadre d'intervention lors d'éclosions (74). Ce projet vise à établir un plan de recherche accéléré sur cinq ans pour procéder aux essais cliniques de phase III sur les vaccins contre le virus Lassa. Par ailleurs, la Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations s'est engagée à financer la mise au point avancée de certains



candidats-vaccins contre le virus Lassa. Cependant, les bases vaccinales qui seront retenues n'ont pas encore été annoncées.

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés en ce qui a trait à la mise au point d'un vaccin sûr et efficace contre le virus Lassa, d'autres recherches s'imposent. Beaucoup de questions importantes concernant l'utilisation et l'efficacité du vaccin VSV-LASV restent posées, particulièrement la question du ou des modes d'action. La présence de lymphocytes T CD8+ activés a été observée chez la majorité des primates non humains ayant reçu le vaccin VSV-LASV (32), indiquant que la réponse immunitaire cellulaire jouerait un rôle important dans la protection. D'ailleurs, le contrôle de la fièvre de Lassa chez les primates non humains a été corrélé avec la circulation de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés (75), et les cas de fièvre de Lassa non mortels chez l'humain ont été associés à des taux élevés de chimiokines attirant les lymphocytes T (76-78). À l'inverse, la réponse humorale à l'infection par le virus Lassa ne semble pas jouer un rôle important dans la guérison de l'infection (75,79-81), et les anticorps neutralisants semblent peu mobilisés (32,69,75,78). Contrairement au vaccin VSVEBOV, dans lequel les anticorps jouent un rôle essentiel en matière de protection (41), la réponse humorale ne semble pas jouer un rôle important dans la protection suscitée par le vaccin VSV-LASV; toutefois, d'autres travaux de recherche s'imposent dans ce domaine. Il reste aussi à évaluer le temps écoulé avant l'immunité, la durabilité de l'immunité et l'efficacité thérapeutique post-exposition du vaccin. Enfin, l'innocuité et l'efficacité du vaccin VSV-LASV, comme dans le cas du vaccin contre le virus Ébola, chez les personnes immunodéprimées sont particulièrement préoccupantes advenant le déploiement du vaccin dans les régions où le virus Lassa est endémique et où le taux de séropositivité pour le VIH-1 est élevé. Malgré les travaux qui restent à faire, le vaccin VSV-LASV est tout de même l'un des vaccins contre le virus Lassa en cours de mise au point les plus prometteurs.

## Conclusion

Le vaccin VSV-LASV est prêt à être évalué dans le cadre d'essais cliniques. Un groupe d'experts sondés par la revue *Science* considèrent déjà ce vaccin comme l'un des deux candidats-vaccins contre le virus Lassa ayant le plus grand potentiel (82). En effet, le vaccin VSV-LASV offre non seulement une protection complète contre différentes souches du virus Lassa, mais sa base vaccinale, le VSVΔG, est déjà bien caractérisée. Bien que des doutes aient été soulevés quant à l'innocuité du VSV comme base vaccinale, particulièrement dans le contexte du vaccin contre le virus Ébola, la majorité des données d'essais cliniques disponibles laissent penser que le vaccin VSV-EBOV est à la fois sûr et efficace. De même, le vecteur semble peu susceptible de représenter une menace pour les animaux d'élevage.

La prochaine étape de la mise au point du vaccin VSV-LASV est l'évaluation de son innocuité et la détermination de sa posologie dans le cadre d'essais cliniques de phase I chez l'humain. Alors que le virus Lassa poursuit ses ravages en Afrique occidentale, notamment l'éclosion touchant actuellement le Nigéria, la volonté politique et sociale de mettre au point un vaccin sûr et efficace contre cette maladie est plus forte que jamais. Le vaccin VSV-LASV semble en bonne voie de faire partie de la solution

afin de réduire la menace que représente le virus Lassa pour le monde entier.

## Déclaration des auteurs

L. B. – Rédaction – ébauche initiale; rédaction – révision et édition  
D. R. S. – Rédaction – ébauche initiale; rédaction – révision et édition  
X. Q. – Rédaction – révision et édition; supervision  
D. S. – Conception initiale; rédaction – révision et édition; supervision  
L. Banadyga et D. R. Stein ont contribué en parts égales à cet article.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêts.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Jonathan Audet de son aide technique expert avec le manuscrit français.

## Financement

Ce travail a été réalisé grâce au soutien de l'Agence de la santé publique du Canada.

## Références

1. Tam T. Quinze ans après le SRAS : Principaux jalons de l'intervention en cas d'urgence touchant la santé publique du Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44(5):109–12. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44/numero-5-3-mai-2018/article-1-principales-etapes-apres-sras.html>
2. World Health Organization. Ebola Situation Report - 30 March 2016. WHO: 2016. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016>
3. World Health Organization. Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone. Preliminary Report. WHO: 2015. [www.who.int/csr/resources/publications/ebola/health-worker-infections/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/health-worker-infections/en/)
4. Buchmeier MJ, de la Torre J, Peters CJ. Arenaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987 Mar;155(3):437–44. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/155.3.437>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805771>)



6. Falzarano D, Feldmann H. Vaccines for viral hemorrhagic fevers--progress and shortcomings. *Curr Opin Virol* 2013 Jun;3(3):343–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.007>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773330>)
7. Ogbu O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ. Lassa fever in West African sub-region: an overview. *J Vector Borne Dis* 2007 Mar;44(1):1–11. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378212>)
8. Bausch DG, Demby AH, Coulibaly M, Kanu J, Goba A, Bah A, Condé N, Wurtzel HL, Cavallaro KF, Lloyd E, Baldet FB, Cissé SD, Fofona D, Savané IK, Tolno RT, Mahy B, Wagoner KD, Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE. Lassa fever in Guinea: I. Epidemiology of human disease and clinical observations. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;1(4):269–81. <http://dx.doi.org/10.1089/15303660160025903>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12653127>)
9. Frame JD. Clinical features of Lassa fever in Liberia. *Rev Infect Dis* 1989 May-Jun;11(Suppl 4):S783–9. [http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.Supplement\\_4.S783](http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.Supplement_4.S783). PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2749109>)
10. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Johnson KM, O'Sullivan R, Smith ES, Trippel S, Tong TC. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987 Mar;155(3):445–55. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/155.3.445>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805772>)
11. Nigeria Centre for Disease Control. 2018 Lassa Fever Outbreak in Nigeria (for Week 15; April 15, 2018). World Health Organization; 2018. [www.ncdc.gov.ng/diseases/sitreps](http://www.ncdc.gov.ng/diseases/sitreps)
12. Lyles DS, Rupprecht CE. Rhabdoviridae. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
13. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N, Blasdel KR, Bochnowski A, Briese T, Bukreyev A, Calisher CH, Chandran K, Collins PL, Dietzgen RG, Dolnik O, Dürrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Fang Q, Formenty P, Fouchier RAM, Ghedin E, Harding RM, Hewson R, Higgins CM, Hong J, Horie M, James AP, Jiang D, Kobinger GP, Kondo H, Kurath G, Lamb RA, Lee B, Leroy EM, Li M, Maisner A, Mühlberger E, Netesov SV, Nowotny N, Patterson JL, Payne SL, Paweska JT, Pearson MN, Randall RE, Revill PA, Rima BK, Rota P, Rubbenstroth D, Schwemmler M, Smither SJ, Song Q, Stone DM, Takada A, Terregino C, Tesh RB, Tomonaga K, Tordo N, Towner JS, Vasilakis N, Volchkov VE, Wahl-Jensen V, Walker PJ, Wang B, Wang D, Wang F, Wang LF, Werren JH, Whitfield AE, Yan Z, Ye G, Kuhn JH. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Arch Virol* 2017 Aug;162(8):2493–504. <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-017-3311-7>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389807>)
14. Letchworth GJ, Rodriguez LL, Del carrera J. Vesicular stomatitis. *Vet J* 1999 May;157(3):239–60. <http://dx.doi.org/10.1053/tvj.1998.0303>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10328837>)
15. Brandy CA, Hanson RP. Epizootiology of vesicular stomatitis. *Am J Public Health Nations Health* 1957 Feb;47(2):205–9. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.47.2.205>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13394773>)
16. Johnson KM, Vogel JE, Peralta PH. Clinical and serological response to laboratory-acquired human infection by Indiana type vesicular stomatitis virus (VSV). *Am J Trop Med Hyg* 1966 Mar;15(2):244–6. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.1966.15.244>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4286381>)
17. Brody JA, Fischer GF, Peralta PH. Vesicular stomatitis virus in Panama. Human serologic patterns in a cattle raising area. *Am J Epidemiol* 1967 Jul;86(1):158–61. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120721>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4378113>)
18. Whelan SP, Ball LA, Barr JN, Wertz GT. Efficient recovery of infectious vesicular stomatitis virus entirely from cDNA clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Aug;92(18):8388–92. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.18.8388>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7667300>)
19. Lawson ND, Stillman EA, Whitt MA, Rose JK. Recombinant vesicular stomatitis viruses from DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 May;92(10):4477–81. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.10.4477>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7753828>)
20. Roberts A, Kretzschmar E, Perkins AS, Forman J, Price R, Buonocore L, Kawaoka Y, Rose JK. Vaccination with a recombinant vesicular stomatitis virus expressing an influenza virus hemagglutinin provides complete protection from influenza virus challenge. *J Virol* 1998 Jun;72(6):4704–11. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9573234>)
21. Haglund K, Forman J, Kräusslich HG, Rose JK. Expression of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein precursor and envelope proteins from a vesicular stomatitis virus recombinant: high-level production of virus-like particles containing HIV envelope. *Virology* 2000 Mar;268(1):112–21. <http://dx.doi.org/10.1006/viro.1999.0120>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683333>)
22. Mire CE, Geisbert JB, Versteeg KM, Mamaeva N, Agans KN, Geisbert TW, Connor JH. A Single-Vector, Single-Injection Trivalent Filovirus Vaccine: Proof of Concept Study in Outbred Guinea Pigs. *J Infect Dis* 2015 Oct;212(Suppl 2):S384–8. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv126>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957964>)
23. Johnson JE, Schnell MJ, Buonocore L, Rose JK. Specific targeting to CD4+ cells of recombinant vesicular stomatitis viruses encoding human immunodeficiency virus envelope proteins. *J Virol* 1997 Jul;71(7):5060–8. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9188571>)
24. Kretzschmar E, Buonocore L, Schnell MJ, Rose JK. High-efficiency incorporation of functional influenza virus glycoproteins into recombinant vesicular stomatitis viruses. *J Virol* 1997 Aug;71(8):5982–9. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9223488>)
25. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Hu Z, Muñoz P, Moon JE, Ruck RC, Bennett JW, Twomey PS, Gutiérrez RL, Remich SA, Hack HR, Wisniewski ML, Josleyn MD, Kwilas SA, Van Deusen N, Mbaya OT, Zhou Y, Stanley DA, Jing W, Smith KS, Shi M, Ledgerwood JE, Graham BS, Sullivan NJ, Jagodzinski LL, Peel SA, Alimonti JB, Hooper JW, Silvera PM, Martin BK, Monath TP, Ramsey WJ, Link CJ, Lane HC, Michael NL, Davey RT Jr, Thomas SJ; rVSVΔG-ZEBOV-GP Study Group. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine. *N Engl J Med* 2017 Jan;376(4):330–41. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414216>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830322>)
26. Freer G, Burkhardt C, Ciernik I, Bachmann MF, Hengartner H, Zinkernagel RM. Vesicular stomatitis virus Indiana glycoprotein as a T-cell-dependent and -independent antigen. *J Virol* 1994 Jun;68(6):3650–5.



27. Kündig TM, Castelmur I, Bachmann MF, Abraham D, Binder D, Hengartner H, Zinkernagel RM. Fewer protective cytotoxic T-cell epitopes than T-helper-cell epitopes on vesicular stomatitis virus [abstract]. *J Virol* 1993 Jun;67(6):3680–3. [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684471) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684471)
28. Zinkernagel RM, Adler B, Holland JJ. Cell-mediated immunity to vesicular stomatitis virus infections in mice. *Exp Cell Biol* 1978;46(1-2):53–70. [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/202522) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/202522)
29. Fuchs JD, Frank I, Elizaga ML, Allen M, Frahm N, Kochar N, Li S, Edupuganti S, Kalams SA, Tomaras GD, Sheets R, Pensiero M, Tremblay MA, Higgins TJ, Latham T, Egan MA, Clarke DK, Eldridge JH, HVTN 090 Study Group and the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases HIV Vaccine Trials Network, Mulligan M, Roupheal N, Estep S, Rybczyk K, Dunbar D, Buchbinder S, Wagner T, Isbell R, Chinnell V, Bae J, Escamilla G, Tseng J, Fair R, Ramirez S, Broder G, Briesemeister L, Ferrara A. First-in-Human Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Human Immunodeficiency Virus-1 gag Vaccine (HVTN 090). *Open Forum Infect Dis* 2015 Jun;2(3):ofv082. [http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofv082](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199949). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199949) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199949)
30. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, Carroll MW, Dean NE, Diatta I, Doumbia M, Draguez B, Duraffour S, Enwere G, Grais R, Gunther S, Gsell PS, Hossmann S, Wattle SV, Kondé MK, Kéïta S, Kone S, Kuisma E, Levine MM, Mandal S, Mauget T, Norheim G, Riveros X, Soumah A, Trelle S, Vicari AS, Røttingen JA, Kieny MP. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017 Feb;389(10068):505–18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017403). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017403) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017403)
31. Garbutt M, Liebscher R, Wahl-Jensen V, Jones S, Möller P, Wagner R, Volchkov V, Klenk HD, Feldmann H, Ströher U. Properties of replication-competent vesicular stomatitis virus vectors expressing glycoproteins of filoviruses and arenaviruses. *J Virol* 2004 May;78(10):5458–65. [http://dx.doi.org/10.1128/JVI.78.10.5458-5465.2004](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113924). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113924) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113924)
32. Geisbert TW, Jones S, Fritz EA, Shurtleff AC, Geisbert JB, Liebscher R, Grolla A, Ströher U, Fernando L, Daddario KM, Guttieri MC, Mothé BR, Larsen T, Hensley LE, Jahrling PB, Feldmann H. Development of a new vaccine for the prevention of Lassa fever. *PLoS Med* 2005 Jun;2(6):e183. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020183](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971954). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971954) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971954)
33. Marzi A, Feldmann F, Geisbert TW, Feldmann H, Safronetz D. Vesicular stomatitis virus-based vaccines against Lassa and Ebola viruses. *Emerg Infect Dis* 2015 Feb;21(2):305–7. [http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141649](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625358). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625358) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625358)
34. Bowen MD, Rollin PE, Ksiazek TG, Hustad HL, Bausch DG, Demby AH, Bajani MD, Peters CJ, Nichol ST. Genetic diversity among Lassa virus strains. *J Virol* 2000 Aug;74(15):6992–7004. [http://dx.doi.org/10.1128/JVI.74.15.6992-7004.2000](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888638). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888638) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888638)
35. Safronetz D, Mire C, Rosenke K, Feldmann F, Haddock E, Geisbert T, Feldmann H. A recombinant vesicular stomatitis virus-based Lassa fever vaccine protects guinea pigs and macaques against challenge with geographically and genetically distinct Lassa viruses. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 Apr;9(4):e0003736. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003736](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884628). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884628) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884628)
36. Wong G, Mendoza EJ, Plummer FA, Gao GF, Kobinger GP, Qiu X. From bench to almost bedside: the long road to a licensed Ebola virus vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2018 Feb;18(2):159–73. [http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2018.1404572](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29148858). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29148858) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29148858)
37. Mire CE, Geisbert TW, Feldmann H, Marzi A. Ebola virus vaccines - reality or fiction? *Expert Rev Vaccines* 2016 Nov;15(11):1421–30. [http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1178068](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078187). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078187) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078187)
38. Reynolds P, Marzi A. Ebola and Marburg virus vaccines. *Virus Genes* 2017 Aug;53(4):501–15. [http://dx.doi.org/10.1007/s11262-017-1455-x](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447193). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447193) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447193)
39. Geisbert TW, Geisbert JB, Leung A, Daddario-DiCaprio KM, Hensley LE, Grolla A, Feldmann H. Single-injection vaccine protects nonhuman primates against infection with marburg virus and three species of ebola virus. *J Virol* 2009 Jul;83(14):7296–304. [http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00561-09](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386702). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386702) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386702)
40. Mire CE, Geisbert JB, Marzi A, Agans KN, Feldmann H, Geisbert TW. Vesicular stomatitis virus-based vaccines protect nonhuman primates against Bundibugyo ebolavirus. *PLoS Negl Trop Dis* 2013 Dec;7(12):e2600. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002600](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367715). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367715) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367715)
41. Marzi A, Engelmann F, Feldmann F, Habethur K, Shupert WL, Brining D, Scott DP, Geisbert TW, Kawaoka Y, Katze MG, Feldmann H, Messaoudi I. Antibodies are necessary for rVSV-ZEBOV-GP-mediated protection against lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 Jan;110(5):1893–8. [http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1209591110](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319647). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319647) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319647)
42. Mire CE, Geisbert JB, Agans KN, Satterfield BA, Versteeg KM, Fritz EA, Feldmann H, Hensley LE, Geisbert TW. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates. *PLoS One* 2014 Apr;9(4):e94355. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094355](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759889). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759889) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759889)
43. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Lewis MG, Geisbert JB, Grolla A, Leung A, Paragas J, Matthias L, Smith MA, Jones SM, Hensley LE, Feldmann H, Jahrling PB. Vesicular stomatitis virus-based ebola vaccine is well-tolerated and protects immunocompromised nonhuman primates. *PLoS Pathog* 2008 Nov;4(11):e1000225. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000225](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043556). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043556) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043556)
44. de Wit E, Marzi A, Bushmaker T, Brining D, Scott D, Richt JA, Geisbert TW, Feldmann H. Safety of recombinant VSV-Ebola virus vaccine vector in pigs. *Emerg Infect Dis* 2015 Apr;21(4):702–4. [http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.142012](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378486/). [PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378486/) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378486/)
45. Huttner A, Dayer JA, Yerly S, Combescure C, Auderset F, Desmeules J, Eickmann M, Finckh A, Goncalves AR, Hooper JW, Kaya G, Kräling V, Kwilas S, Lemaître B, Matthey A, Silvera P, Becker S, Fast PE, Moorthy V, Kieny MP, Kaiser L, Siegrist CA; VSV-Ebola Consortium. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate





- vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Oct;15(10):1156–66. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00154-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00154-1). PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248510>)
46. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, Yerly S, Dayer JA, Kraehling V, Kasonta R, Adegnikaa AA, Altfeld M, Auderset F, Bache EB, Biedenkopf N, Borregaard S, Brosnahan JS, Burrow R, Combescure C, Desmeules J, Eickmann M, Fehling SK, Finckh A, Goncalves AR, Grobusch MP, Hooper J, Jambrecina A, Kabwende AL, Kaya G, Kimani D, Lell B, Lemaître B, Lohse AW, Massinga-Loembe M, Matthey A, Mordmüller B, Nolting A, Ogwang C, Ramharmer M, Schmidt-Chanasit J, Schmiedel S, Silvera P, Stahl FR, Staines HM, Strecker T, Stubbe HC, Tsofa B, Zaki S, Fast P, Moorthy V, Kaiser L, Krishna S, Becker S, Kieny MP, Bejon P, Kremsner PG, Addo MM, Siegrist CA. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 2016 Apr;374(17):1647–60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830326>)
  47. ElSherif MS, Brown C, MacKinnon-Cameron D, Li L, Racine T, Alimonti J, Rudge TL, Sabourin C, Silvera P, Hooper JW, Kwilas SA, Kilgore N, Badorrek C, Ramsey WJ, Heppner DG, Kemp T, Monath TP, Nowak T, McNeil SA, Langley JM, Halperin SA; Canadian Immunization Research Network. Assessing the safety and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine in healthy adults: a randomized clinical trial. *CMAJ* 2017 Jun;189(24):E819–27. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170074>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630358>)
  48. Agnandji ST, Fernandes JF, Bache EB, Obiang Mba RM, Brosnahan JS, Kabwende L, Pitzinger P, Staarink P, Massinga-Loembe M, Kräling V, Biedenkopf N, Fehling SK, Strecker T, Clark DJ, Staines HM, Hooper JW, Silvera P, Moorthy V, Kieny MP, Adegnikaa AA, Grobusch MP, Becker S, Ramharmer M, Mordmüller B, Lell B; VEBCON Consortium, Krishna S, Kremsner PG. Safety and immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccine in adults and children in Lambaréné, Gabon: A phase I randomised trial. *PLoS Med* 2017 Oct;14(10):e1002402. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002402>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28985239>)
  49. Halperin SA, Arribas JR, Rupp R, Andrews CP, Chu L, Das R, Simon JK, Onorato MT, Liu K, Martin J, Helmond FA; V920-012 Study Team. Six-Month Safety Data of Recombinant Vesicular Stomatitis Virus-Zaire Ebola Virus Envelope Glycoprotein Vaccine in a Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study in Healthy Adults. *J Infect Dis* 2017 Jun;215(12):1789–98. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix189>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549145>)
  50. Lukashevich IS, Pushko P. Vaccine platforms to control Lassa fever. *Expert Rev Vaccines* 2016 Sep;15(9):1135–50. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1184575>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136941>)
  51. Lukashevich IS. Advanced vaccine candidates for Lassa fever. *Viruses* 2012 Oct;4(11):2514–57. <http://dx.doi.org/10.3390/v4112514>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509661/>)
  52. Fisher-Hoch SP, Hutwagner L, Brown B, McCormick JB. Effective vaccine for lassa fever. *J Virol* 2000 Aug;74(15):6777–83. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.74.15.6777-6783.2000>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888616>)
  53. Morrison HG, Bauer SP, Lange JV, Esposito JJ, McCormick JB, Auperin DD. Protection of guinea pigs from Lassa fever by vaccinia virus recombinants expressing the nucleoprotein or the envelope glycoproteins of Lassa virus. *Virology* 1989 Jul;171(1):179–88. [http://dx.doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90525-4](http://dx.doi.org/10.1016/0042-6822(89)90525-4). PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2741340>)
  54. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Auperin D, Brown BG, Castor M, Perez G, Ruo S, Conaty A, Brammer L, Bauer S. Protection of rhesus monkeys from fatal Lassa fever by vaccination with a recombinant vaccinia virus containing the Lassa virus glycoprotein gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Jan;86(1):317–21. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.86.1.317>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2911575>)
  55. Auperin DD, Esposito JJ, Lange JV, Bauer SP, Knight J, Sasso DR, McCormick JB. Construction of a recombinant vaccinia virus expressing the Lassa virus glycoprotein gene and protection of guinea pigs from a lethal Lassa virus infection. *Virus Res* 1988 Feb;9(2-3):233–48. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-1702\(88\)90033-0](http://dx.doi.org/10.1016/0168-1702(88)90033-0). PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3354260>)
  56. Clegg JC, Lloyd G. Vaccinia recombinant expressing Lassa-virus internal nucleocapsid protein protects guinea pigs against Lassa fever. *Lancet* 1987 Jul;2(8552):186–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90767-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90767-7). PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2885642>)
  57. Jiang X, Dalebout TJ, Bredenbeek PJ, Carrion R Jr, Brasky K, Patterson J, Goicochea M, Bryant J, Salvato MS, Lukashevich IS. Yellow fever 17D-vectored vaccines expressing Lassa virus GP1 and GP2 glycoproteins provide protection against fatal disease in guinea pigs. *Vaccine* 2011 Feb;29(6):1248–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.079>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145373>)
  58. Bredenbeek PJ, Molenkamp R, Spaan WJ, Deubel V, Marianneau P, Salvato MS, Moshkoff D, Zapata J, Tikhonov I, Patterson J, Carrion R, Ticer A, Brasky K, Lukashevich IS. A recombinant Yellow Fever 17D vaccine expressing Lassa virus glycoproteins. *Virology* 2006 Feb;345(2):299–304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2005.12.001>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16412488>)
  59. McCormick JB, Mitchell SW, Kiley MP, Ruo S, Fisher-Hoch SP. Inactivated Lassa virus elicits a non protective immune response in rhesus monkeys. *J Med Virol* 1992 May;37(1):1–7. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.1890370102>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1619397>)
  60. Wang M, Jokinen J, Tretyakova I, Pushko P, Lukashevich IS. Alphavirus vector-based replicon particles expressing multivalent cross-protective Lassa virus glycoproteins. *Vaccine* 2018 Jan;36(5):683–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.046>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29287681>)
  61. Pushko P, Geisbert J, Parker M, Jahrling P, Smith J. Individual and bivalent vaccines based on alphavirus replicons protect guinea pigs against infection with Lassa and Ebola viruses. *J Virol* 2001 Dec;75(23):11677–85. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.75.23.11677-11685.2001>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689649>)
  62. Pushko P, Parker M, Ludwig GV, Davis NL, Johnston RE, Smith JF. Replicon-helper systems from attenuated Venezuelan equine encephalitis virus: expression of heterologous genes in vitro and immunization against heterologous pathogens in vivo. *Virology* 1997 Dec;239(2):389–401. <http://dx.doi.org/10.1006/viro.1997.8878>. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9434729>)



63. Cashman KA, Broderick KE, Wilkinson ER, Shaia CI, Bell TM, Shurtleff AC, Spik KW, Badger CV, Guttieri MC, Sardesai NY, Schmaljohn CS. Enhanced Efficacy of a Codon-Optimized DNA Vaccine Encoding the Glycoprotein Precursor Gene of Lassa Virus in a Guinea Pig Disease Model When Delivered by Dermal Electroporation. *Vaccines (Basel)* 2013 Jul;1(3):262–77. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines1030262>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344112)
64. Cashman KA, Wilkinson ER, Shaia CI, Facemire PR, Bell TM, Bearss JJ, Shamblin JD, Wollen SE, Broderick KE, Sardesai NY, Schmaljohn CS. A DNA vaccine delivered by dermal electroporation fully protects cynomolgus macaques against Lassa fever. *Hum Vaccin Immunother* 2017 Dec;13(12):2902–11. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1356500>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045192)
65. Cashman KA, Wilkinson ER, Wollen SE, Shamblin JD, Zelko JM, Bearss JJ, Zeng X, Broderick KE, Schmaljohn CS. DNA vaccines elicit durable protective immunity against individual or simultaneous infections with Lassa and Ebola viruses in guinea pigs. *Hum Vaccin Immunother* 2017 Dec;13(12):3010–9. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1382780>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29135337)
66. Moshkoff DA, Salvato MS, Lukashevich IS. Molecular characterization of a reassortant virus derived from Lassa and Mopeia viruses. *Virus Genes* 2007 Apr;34(2):169–76. <http://dx.doi.org/10.1007/s11262-006-0050-3>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143722)
67. Goicochea MA, Zapata JC, Bryant J, Davis H, Salvato MS, Lukashevich IS. Evaluation of Lassa virus vaccine immunogenicity in a CBA/J-ML29 mouse model. *Vaccine* 2012 Feb;30(8):1445–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.134>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234266)
68. Lukashevich IS, Carrion R Jr, Salvato MS, Mansfield K, Brasky K, Zapata J, Cairo C, Goicochea M, Hoosien GE, Ticer A, Bryant J, Davis H, Hammamieh R, Mayda M, Jett M, Patterson J. Safety, immunogenicity, and efficacy of the ML29 reassortant vaccine for Lassa fever in small non-human primates. *Vaccine* 2008 Sep;26(41):5246–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.057>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692539)
69. Jahrling PB, Frame JD, Rhoderick JB, Monson MH. Endemic Lassa fever in Liberia. IV. Selection of optimally effective plasma for treatment by passive immunization. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985;79(3):380–4. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90388-8](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(85)90388-8). PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3898484)
70. Lukashevich IS, Patterson J, Carrion R, Moshkoff D, Ticer A, Zapata J, Brasky K, Geiger R, Hubbard GB, Bryant J, Salvato MS. A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J Virol* 2005 Nov;79(22):13934–42. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.79.22.13934-13942.2005>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254329)
71. Lukashevich IS. Generation of reassortants between African arenaviruses. *Virology* 1992 Jun;188(2):600–5. [http://dx.doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90514-P](http://dx.doi.org/10.1016/0042-6822(92)90514-P). PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1585636)
72. Zapata JC, Poonia B, Bryant J, Davis H, Ateh E, George L, Crasta O, Zhang Y, Slezak T, Jaing C, Pauza CD, Goicochea M, Moshkoff D, Lukashevich IS, Salvato MS. An attenuated Lassa vaccine in SIV-infected rhesus macaques does not persist or cause arenavirus disease but does elicit Lassa virus-specific immunity. *Virology* 2013 Feb;452:10:52. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-10-52>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402317)
73. Carrion R Jr, Patterson JL, Johnson C, Gonzales M, Moreira CR, Ticer A, Brasky K, Hubbard GB, Moshkoff D, Zapata J, Salvato MS, Lukashevich IS. A ML29 reassortant virus protects guinea pigs against a distantly related Nigerian strain of Lassa virus and can provide sterilizing immunity. *Vaccine* 2007 May;25(20):4093–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.038>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360080)
74. World Health Organization. A research and development Blueprint for action to prevent epidemics. WHO; 2018. [www.who.int/blueprint/en/](http://www.who.int/blueprint/en/)
75. Baize S, Marianneau P, Loth P, Reynard S, Journeaux A, Chevallier M, Tordo N, Deubel V, Contamin H. Early and strong immune responses are associated with control of viral replication and recovery in lassa virus-infected cynomolgus monkeys. *J Virol* 2009 Jun;83(11):5890–903. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01948-08>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297492)
76. Meulen J, Badusche M, Satoguina J, Strecker T, Lenz O, Loeliger C, Sakho M, Koulemou K, Koivogui L, Hoerauf A. Old and New World arenaviruses share a highly conserved epitope in the fusion domain of the glycoprotein 2, which is recognized by Lassa virus-specific human CD4+ T-cell clones. *Virology* 2004 Mar;321(1):134–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.viro.2003.12.013>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033572)
77. ter Meulen J, Badusche M, Kuhnt K, Doetze A, Satoguina J, Marti T, Loeliger C, Koulemou K, Koivogui L, Schmitz H, Fleischer B, Hoerauf A. Characterization of human CD4(+) T-cell clones recognizing conserved and variable epitopes of the Lassa virus nucleoprotein. *J Virol* 2000 Mar;74(5):2186–92. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.74.5.2186-2192.2000>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666248)
78. Russier M, Pannetier D, Baize S. Immune responses and Lassa virus infection. *Viruses* 2012 Nov;4(11):2766–85. <http://dx.doi.org/10.3390/v4112766>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202504)
79. Walker DH, Johnson KM, Lange JV, Gardner JJ, Kiley MP, McCormick JB. Experimental infection of rhesus monkeys with Lassa virus and a closely related arenavirus, Mozambique virus. *J Infect Dis* 1982 Sep;146(3):360–8. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/146.3.360>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6286795)
80. Fisher-Hoch SP, Mitchell SW, Sasso DR, Lange JV, Ramsey R, McCormick JB. Physiological and immunologic disturbances associated with shock in a primate model of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987 Mar;155(3):465–74. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/155.3.465>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543155)
81. Johnson KM, McCormick JB, Webb PA, Smith ES, Elliott LH, King IJ. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1987 Mar;155(3):456–64. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/155.3.456>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805773)
82. Cohen J. Unfilled Vials. *Science* 2016 Jan;351(6268):16–9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.351.6268.16>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721985)



## Revue systématique des stratégies pour augmenter le taux de vaccination pendant la grossesse dans les pays à revenu élevé

**Source:** Bisset KA, Paterson P. **Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review.** *Vaccine* 2018;36:2751-2759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661584> (En anglais seulement)

**Introduction :** La vaccination pendant la grossesse est un moyen efficace de protéger la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né. Il est donc impératif d'augmenter le taux de vaccination contre la coqueluche et la grippe chez les femmes enceintes afin de réduire la morbidité et la mortalité chez la femme enceinte et l'enfant à naître.

**Objectif :** Trouver des stratégies efficaces pour augmenter le taux de vaccination pendant la grossesse dans les pays à revenu élevé.

**Méthodes :** Une revue systématique de la documentation évaluée par les pairs a été effectuée selon une stratégie de recherche par mot-clé exécutée dans six bases de données (Medline, Embase, PsychInfo, PubMed, CINAHL et Web of Science). Les articles ainsi trouvés ont été triés selon des critères d'inclusion et d'exclusion, et la qualité de ceux ayant été retenus a été évaluée.

**Résultats et conclusion :** Vingt-deux articles ont été retenus pour la revue. La majorité des (études) ont été réalisées aux États-Unis et portaient sur des stratégies visant à augmenter le taux de vaccination contre la grippe pendant la grossesse. Il y a peu de données probantes de grande qualité portant sur les stratégies utilisées dans les pays à revenu élevé pour augmenter la couverture vaccinale contre la coqueluche et la grippe pendant la grossesse. Toutefois, certaines stratégies se sont avérées efficaces : rappels de vaccination dans les dossiers de santé prénataux, administration de vaccins par les sages-femmes, sensibilisation et information du personnel médical et des patients.

## Faisabilité sur le plan biologique et importance du vaccin contre la gonorrhée en matière de santé publique à l'échelle mondiale

**Source:** Vincent LR, Jerse AE. **Biological feasibility and importance of a gonorrhea vaccine for global public health.** *Vaccine*. 2018 Apr 18. pii: S0264-410X(18)30278-0. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.081. [Publié en ligne avant impression]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biological+feasibility+and+importance+of+a+gonorrhea+vaccine+for+global+public+health> (En anglais seulement)

La lutte contre les infections transmissibles sexuellement (ITS) par la vaccination est un enjeu de santé publique de plus en plus important, notamment en raison de la reconnaissance croissante du fardeau mondial des ITS et de leur rôle dans la santé génésique des femmes, l'issue indésirable de la grossesse ainsi que la santé et le bien-être des nouveau-nés. La mise au point d'un vaccin contre *Neisseria gonorrhoeae* est un défi historique en raison de la variation antigénique et de la variation de phase des molécules exprimées à sa surface et de sa capacité à causer des infections répétées sans induire d'immunité protectrice. On estime qu'il y a 78 millions de nouveaux cas d'infection par *N. gonorrhoeae* chaque année et que le fardeau de la maladie est à son comble dans la tranche inférieure de la catégorie des pays à revenu intermédiaire. Il est évident que les mesures de lutte actuelles sont inadéquates et menacées par la rapide émergence de la résistance aux antibiotiques. Le gonocoque est considéré comme étant une superbactérie, car, à l'heure actuelle, il n'y a aucune monothérapie fiable pouvant assurer le traitement empirique de la gonorrhée. Le problème de l'antibiorésistance a entraîné une augmentation des coûts et a nécessité l'établissement de vastes programmes de surveillance de la propagation des souches résistantes. Nous examinons ici le besoin d'un vaccin contre la gonorrhée pour réduire le fardeau mondial de la maladie ainsi que les coûts socioéconomiques et thérapeutiques, en mettant l'accent sur les répercussions de la gonorrhée chez la femme et le nouveau-né. Nous passons en revue des études récentes avançant qu'un vaccin contre la gonorrhée est une avenue possible et nous discutons des défis et des lacunes en recherche liés à la mise au point d'un tel vaccin.



## Premier cas détecté au Canada d'une infection par le virus Mayaro contractée à l'étranger

**Source :** MALADIE CAUSÉE PAR LE VIRUS MAYARO -

CANADA : (ALBERTA), VIRUS CONTRACTÉ AU PÉROU

Message diffusé par ProMED <<http://www.promedmail.org/direct.php?id=20180518.5804085>>

Date : jeudi 17 mai 2018 Expéditeur : Kevin Fonseca <[kevin.fonseca@albertahealthservices.ca](mailto:fonseca@albertahealthservices.ca)>

Date de publication : 2018-05-18 14:26:36 Numéro d'archive : 20180518.5804085 [résumé révisé] (En Anglais seulement)

Le virus Mayaro (MAYV) a été détecté chez un homme de 60 ans récemment rentré de vacances en Amérique du Sud pendant lesquelles il a fait une excursion dans la jungle du bassin de l'Amazone. Il s'agit du premier cas confirmé d'infection chez un Canadien.

L'excursion dans la jungle a commencé le 12 mars 2018 à Puerto Maldonado, au Pérou, et a duré quatre jours. Le patient est rentré par avion en Alberta, au Canada, le 18 mars 2018. Le lendemain de son arrivée, il a eu des épisodes de frissons solennels et de frissons pendant lesquels il n'a pas ressenti de fièvre. Au cours des jours qui ont suivi, ses symptômes se sont transformés en arthralgies dans les grandes articulations (genoux, coudes et chevilles) et dans les petites articulations (mains), en myalgie et en fatigue intense. Il a obtenu des soins médicaux à deux occasions : la première fois à sa clinique de médecine familiale le jour suivant l'apparition des symptômes. Il a ensuite vu un spécialiste des maladies infectieuses quatre jours après la manifestation des symptômes. Ce spécialiste (D<sup>re</sup> Shannon Turvey) a observé une conjonctivite bilatérale non purulente accompagnée d'une éruption maculeuse érythémateuse confluyente sur le thorax, les bras et le dos du patient et une pharyngite sans atteinte tonsillaire. Par ailleurs, aucune adénopathie, ni mégasplanchnie, et aucun signe de méningisme n'ont été décelés. Sa formule sanguine complète deux jours après la manifestation des symptômes était légèrement anormale en raison du nombre faible de globules blancs ( $3,7 \times 10^9/L$ ), mais le taux d'hémoglobine était normal et il n'y avait pas de thrombocytopénie. Les résultats du test de dépistage de la malaria effectuée sur trois échantillons prélevés de façon consécutive ont tous été négatifs. Son taux de protéine C-réactive était élevé (39,2 mg/L). L'analyse des urines a révélé une légère hématurie et une protéinurie de 1+; le dosage des enzymes hépatiques et les résultats des épreuves de fonction hépatique étaient dans les limites de la normale.

Des échantillons de sang total et de sérum ont été prélevés pour procéder au dépistage des arboviroses, de la leptospirose et d'autres infections susceptibles de causer des éruptions cutanées et des syndromes viraux. De plus, des échantillons ont été prélevés dans le nez et le pharynx, les yeux et la gorge pour procéder au dépistage des virus respiratoires, des causes virales de la conjonctivite et de *Streptococcus pyogenes*. Les résultats de ces tests ont tous été négatifs.

Des épreuves de laboratoire ont été entreprises pour mettre en évidence une étiologie d'arbovirose spécifique aux virus de la dengue (DENV) et du chikungunya (CHIKV) et au virus Zika (ZIKV), mais les résultats étaient négatifs. Le jour 19 après la manifestation des symptômes, l'analyse du sérum de convalescence a révélé la présence d'anticorps IgM anti-chikungunya, mais les résultats concernant les anticorps IgG étaient non concluants. Ce résultat a incité le spécialiste des maladies infectieuses à déterminer si un arbovirus apparenté, comme le MAYV, aurait pu avoir une réaction croisée lors des analyses sérologiques visant à détecter le CHIKV, étant donné la destination du récent voyage du patient et le résultat négatif de l'amplification en chaîne par polymérase du CHIKV effectuée précédemment. Pour cette raison, le sérum de phase aiguë prélevé deux jours après la manifestation des symptômes a été analysé de nouveau, et le résultat d'une seconde amplification en chaîne par polymérase a été comparé aux données de la base de données de nucléotides du National Center for Biotechnology Information (NCBI). La correspondance la plus proche, un isolat du MAYV humain de génotype D prélevé au Pérou en 2000, partageait 98 % des caractéristiques.

Le virus Mayaro et le CHIKV sont des arbovirus très semblables. Le MAYV se trouve en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, alors que le CHIKV est maintenant prévalent, en Amérique du Sud, en Amérique centrale et dans les Caraïbes. Le tourisme en expansion dans les zones d'éco-conservation entraîne une augmentation importante de l'exposition de la clientèle aux moustiques porteurs de ces virus. Ce cas suggère fortement qu'une proportion inconnue de cas pourraient à tort avoir été ou être classés comme des infections aiguës par le CHIKV au lieu d'infections par le MAYV, surtout chez les personnes qui ont voyagé dans des régions où ces virus sont en circulation.



# CCI 2018

## Conférence canadienne sur l'immunisation

Le Comité organisateur  
de la conférence accepte les propositions  
de résumés à présenter à CCI 2018.

Les résumés proposés peuvent être présentés  
oralement ou sous forme d'affiche et nouveau  
pour la CCI 2018, il est possible de proposer une  
séance de 90 minutes qui facilite l'échange et  
la diffusion sur l'excellence de la recherche en  
immunisation, les progrès réalisés au chapitre  
de la surveillance, des programmes et des  
pratiques, et les plus récentes innovations  
stratégiques au niveau des politiques.

### **DATE LIMITE DE SOUMISSION**

jeudi 24 juin 2018

**OTTAWA | DU 4 AU 6 DÉCEMBRE**

**cic-cci.ca**

# RMTC

## RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada  
130, chemin Colonnade  
Indice de l'adresse 6503B  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
[phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca](mailto:phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca)

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.

Agence de la santé publique du Canada  
Publication autorisée par la ministre de la Santé.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

On peut aussi consulter cette publication en ligne :  
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44.html>

Also available in English under the title:  
**Canada Communicable Disease Report**